

João Carlos Hueb

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PLACA DE ATEROSCLEROSE
EM AORTA TORÁCICA E ALTERAÇÕES
MORFOFUNCIONAIS CARDÍACAS, EM PACIENTES
COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL**

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação Fisiopatologia em Clínica Médica, Área de Concentração: Cardiologia, da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP - para obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Beatriz B. Matsubara

**Botucatu-SP
2004**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: SELMA MARIA DE JESUS

Hueb, João Carlos.

Associação entre placa de aterosclerose em aorta torácica e alterações morfofuncionais cardíacas, em pacientes com acidente vascular cerebral / João Carlos Hueb. – 2004.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2004.

Orientadora: Beatriz B. Matsubara

Assunto CAPES: 40101070

1. Aterosclerose

CDD 616.136

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral; Hipertrofia ventricular esquerda; Placa de aterosclerose em aorta torácica; Proteína C reativa de alta sensibilidade.

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Beatriz B. Matsubara, Professora Adjunta – Livre-Docente da
Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da
Universidade Estadual Paulista.

“Tímidos são os pensamentos dos mortais e incertas as nossas concepções”.

Livro da Sabedoria (9,16)

Dedico esse trabalho à:

Sirlene, Livia, Patricia, Régis,

e agora ao Joãozinho;

eles foram a razão de tudo isso.

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho de pesquisa não foi resultado do esforço de apenas uma ou duas pessoas. Todos que, de alguma forma participaram de minha vida durante sua realização, e mesmo antes, foram importantes. Deixo, aqui o meu reconhecimento e a minha gratidão a todos esses personagens, que estarão sempre gravados em minha mente, tal qual um filme.

Aos Professores da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Prof. Dr. Antônio Carlos Cicogna, Prof. Dr. Joel Espadaro, Prof. Dr. Katashi Okoshi e Prof. Dr. Edson Bregagnollo, pelo apoio e amizade.

Aos Professores da Disciplina de Neurologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Prof. Dr. César Raffin e Prof. Dr. Artur Oscar Schelp, pela colaboração e amizade.

Ao Prof. Carlos Roberto Padovani e à Prof^{ta} Liciania Vaz Arruda Silveira, pela imprescindível contribuição, na análise e nos cálculos estatísticos.

Aos médicos do Serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Dr. Renato Gonçalves, Dr Fábio Cardoso, Dr^a. Roberta Molina, Dr^a. Elaine Farah, e em especial à Dr^a. Silméia Zanatti, pelo incentivo e amizade.

Às funcionárias do Setor de Métodos Gráficos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu: Sibebe, Vanda, Cida, Terezinha e Vera, pela inestimável colaboração.

Aos residentes dos Serviços de Cardiologia e Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo estímulo e amizade.

À farmacêutica/bioquímica Camila Renata Correa, pela realização dos exames laboratoriais.

À Professora Terezinha Hueb de Menezes, pela revisão em português.

À professora Elisa Pinto de Oliveira, pela revisão em Inglês.

Às bibliotecárias Luciana Pizzani e Selma Maria de Jesus, pela revisão das referências bibliográficas e elaboração da ficha catalográfica.

Aos pacientes, que confiam em nós médicos, pela aceitação, e pelo que representaram nessa busca de novas informações a respeito da doença cérebro-vascular.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Prof^ª. Dr^ª. Beatriz B. Matsubara, expressão maior de inteligência, dedicação e amizade. Com sua paciência e compreensão, tornou possível a transformação de dados, resultantes de uma simples observação prática, em um estudo científico.

Ao Prof. Dr Eder Trezza, exemplo de médico em sua mais profunda concepção, pelo incentivo e pela fraterna amizade.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Resumo	
Summary	
1	INTRODUÇÃO.....21
2	OBJETIVOS.....37
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....39
3.1	Critérios de exclusão.....41
3.2	Avaliação clínica.....41
3.3	Monitorização eletrocardiográfica.....42
3.4	Ecocardiograma transtorácico.....42
3.5	Ecocardiograma transesofágico.....45
3.6	Variáveis estruturais e funcionais do VE, calculadas com base nas medidas ecocardiográficas.....47
3.7	Análise bioquímica.....51
3.8	Análise estatística.....52
4	RESULTADOS.....54
4.1	Tabelas.....60
4.2	Gráficos.....72
5	DISCUSSÃO.....81
5.1	Conclusões.....96
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....97
Anexos	

RESUMO

Hueb JC. **Associação entre placa de aterosclerose em aorta torácica e alterações morfofuncionais cardíacas, em pacientes com acidente vascular cerebral** Botucatu, 2004. 116p. Tese (Doutorado)-Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Placa de aterosclerose em aorta torácica é uma importante causa de acidente vascular cerebral (AVC) e ataque isquêmico transitório (AIT). Sua gênese estaria relacionada com migração, para a circulação cerebral, de trombos e cristais de colesterol que se desprenderiam de placas complexas, localizadas na aorta torácica proximal. Existem várias semelhanças entre a fisiopatologia do desenvolvimento da placa de aterosclerose e a remodelação miocárdica. Por causa disso, formulou-se a hipótese de que a avaliação de pacientes com AVC e AIT, por meio do ecocardiograma transtorácico ((ETT), pode identificar características associadas com risco aumentado de placa de aterosclerose em aorta.

Os objetivos desse estudo foram: 1) avaliar a incidência de placa de aterosclerose em aorta torácica de pacientes com história de AVC e AIT prévios, por meio do ecocardiograma transesofágico (ETE); 2) avaliar se existe associação entre a presença dessas placas e sinais de remodelação ventricular, observados por meio do ETT; e, finalmente, 3) analisar os níveis séricos de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas), nesses pacientes.

Foram estudados 116 pacientes, independentemente da idade e do sexo, com história prévia de AVC e AIT. Desses, 79 eram homens e 37, mulheres. As idades variaram de 26 a 82 anos, com média de $62 \pm 12,4$ anos. Realizou-se ecocardiograma transtorácico e transesofágico, coleta de sangue, para determinação dos níveis de PCRas, e exame clínico dirigido, em todos indivíduos.

Na análise estatística, foi adotado o teste t de student ou Mann-Whitney. As variáveis qualitativas foram analisadas por meio do teste de Goodman. A partir das variáveis que apresentaram associação significativa com placa de aterosclerose na aorta, foi feito ajuste do modelo logístico multivariado. Todas as discussões dos resultados dos testes estatísticos foram realizadas ao nível de 5% de significância.

Ao ETE, 50 pacientes (43,1%) apresentaram placa de aterosclerose na aorta torácica. As placas eram simples em 29 dos casos e complexas nos demais.

No grupo com placa houve predominância, de pacientes com história de hipertensão arterial e, neles, também foi maior a média dos níveis pressóricos.

Quanto ao lado do corpo afetado pelo AVC, a porcentagem de pacientes com acometimento do lado direito foi significativamente maior no grupo com placa. Levando-se em conta todos os pacientes analisados, o lado mais afetado também foi o direito.

A espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior, a espessura relativa da parede posterior e a massa do ventrículo esquerdo (VE), foram maiores no grupo com placa. A hipertrofia ventricular esquerda esteve presente em 90,0% dos pacientes com placa, enquanto que, no grupo sem placa, essa prevalência foi de apenas 33,3%.

As médias dos índices de função diastólica do VE, tempo de relaxamento isovolumétrico, tempo de desaceleração e relação E/A do fluxograma mitral apresentaram-se com valores estatisticamente diferentes nos dois grupos, indicando maior comprometimento da função diastólica do VE nos pacientes do grupo com placa do que no grupo sem placa.

A média dos níveis de PCRas também foi mais elevada no grupo de pacientes com placa ($0,85 \pm 0,25$ mg/dL) do que no grupo sem placa ($0,40 \pm 0,27$ mg/dL). No grupo sem placa, a porcentagem de pacientes com níveis normais de PCRas (62,9%) foi maior do que a porcentagem de pacientes com níveis elevados (37,9%). Já no grupo com placa, a porcentagem de pacientes com níveis elevados de PCRas (80,0%) foi consideravelmente maior do que a porcentagem de pacientes com níveis normais (20,0%).

A distribuição de todas as variáveis analisadas neste estudo foi uniforme nos subgrupos com placa simples e complexa, à exceção da incidência de níveis elevados de PCRas. Nesse caso, houve maior

frequência de valores elevados de PCRas no subgrupo com placa complexa do que no sub-grupo com placa simples.

O risco de os pacientes com HVE apresentarem placas de aterosclerose na aorta foi 14,66 vezes maior do que o risco nos pacientes sem HVE (OR 14,66; IC_{95%} 4,28-45,13;p<0,0001). Na presença de HVE, níveis elevados de PCRas não implicaram em risco aumentado de placa. Pacientes com HVE e idade inferior a 60 anos mantiveram risco elevado de placa (OR 11,1; IC_{95%} 3,24-38,13; p = 0,0002), descartando-se a idade como fator relevante. Pacientes com níveis elevados de PCRas apresentaram risco 2,44 vezes maior de ocorrência de placa de aterosclerose na aorta, em relação a pacientes com níveis normais da proteína (OR 2,44 ; IC_{95%} 1,04-5,72 ; p=0,04).

Devido à não influência da idade no risco da presença de placa, é possível afirmar que HVE poderia ser considerada como um marcador independente de placa de aterosclerose em aorta.

Concluindo, pode-se afirmar que:1) a incidência de placa de aterosclerose em aorta torácica é elevada em pacientes com AVC e AIT; 2) existe associação significativa entre hipertrofia miocárdica e níveis elevados de PCRas, e presença de placa de aterosclerose em aorta torácica.

SUMMARY

Hueb, JC. **Association between atherosclerosis plaque in the thoracic aorta and cardiac morpho-functional alterations in patients with acute cerebrovascular events.** Botucatu, 2004. 116p. Tese (Doutorado)-Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Atherosclerosis plaque in the thoracic aorta is an important cause of acute cerebrovascular events. It would be caused by migration of thrombi and cholesterol crystals released from complex plaques, located at the proximalis thoracic aorta, to the cerebral circulation. Because there are several similarities between the physiopathology of atherosclerosis plaque development and myocardial remodeling. We hypothesized that patients with cerebrovascular events, and atherosclerosis plaque have cardiac morpho-functional alterations.

The objectives of the present study were: 1) to evaluate the incidence of thoracic aorta atherosclerosis plaques in patients with a previous cerebrovascular events history, by transesophageal echocardiogram (TEE); 2) to evaluate if there is an association between the presence of plaques and signs of ventricular remodeling, observed by means of transthoracic echocardiogram; and, 3) to analyze the high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) seric levels, in those patients.

One hundred and sixteen patients (79 male) with a previous

cerebrovascular events history have been included in the study. Their ages varied from 26 to 82, with an average of 62 ± 12.4 years. Transthoracic and transesophageal echocardiograms, blood assessments - to determine the hs-CRP levels - and directed clinical examination were carried out in each and every patient.

The student or Mann-Whitney t test was adopted for the statistical analysis. The qualitative variables were analyzed by means of the Goodman test. The adjustment of the multi-varied logistical model was performed as from the variables that presented significant association to atherosclerosis plaque in the aorta. All the discussions of the statistical test results were carried out at the level of 5% of significance.

At TEE, 50 patients (43.1%) presented atherosclerosis plaques in the thoracic aorta; from those, 29 presented simple plaque and 21, complex plaque.

In the group with plaque, there was a predominance of patients with an arterial hypertension history and the average of the blood pressure was also higher in that group.

As for the side of the body that was affected by cerebrovascular events, the percentage of patients who had their right side attacked was significantly greater in the group with plaque. Taking all the patients into account, the right side was the mostly affected.

The diastolic thickness of both, interventricular septum and of the posterior wall, the relative wall thickness and the LV mass, were greater in the group with plaque. Left ventricular hypertrophy was present in 90.0% of the patients with plaque, whereas in the group without plaque that predominance was of only 33.3%.

The indexes of LV diastolic function isovolumetric relaxing time, deceleration time, and the transmitral flow E/A ratio presented with values indicating a greater diastolic dysfunction in patients from the group with plaque compared to the group without plaque.

hs-CRP was also higher in the group of patients with plaque ($0,85 \pm 0,25$ mg/dL) rather than in the group without plaque ($0,40 \pm 0,27$ mg/dL). In the group without plaque, the percentage of patients with normal hs-CRP levels (62,9%) was greater than the percentage of patients with high levels (37,9%). As for the group with plaque, the percentage of patients with high hs-CRP levels (80,0%) was considerably greater than the percentage of patients with normal levels (20,0%).

The distribution of all the variables analyzed in the present study was uniform in the sub-groups with simple and complex plaque, with the exception of the incidence of high hs-CRP levels. In that case, there was a greater frequency of elevated hs-CRP values in the sub-group with complex plaque than in the sub-group with simple plaque.

The risk of the patients with left ventricular hypertrophy (LVH) presenting atherosclerosis plaques in the aorta, was 14.66 times greater than the risk of the patients without LVH (OR 14,66; IC_{95%} 4,28-45,13;p<0,0001). In the presence of LVH, the high hs-CRP levels did not imply an increase in plaque risk. Patients with LVH and ages under 60 maintained elevated plaque risk (OR 11,1; IC_{95%} 3,24-38,13; p = 0,0002), thus dismissing age as a relevant factor. Patients with high hs-CRP levels presented a risk 2.44 times greater of aorta atherosclerosis plaque occurrence, compared to patients with normal levels of the protein (OR 2,44 ; IC_{95%} 1,04-5,72 ; p=0,04).

Due to the fact that age did not influence the risk of plaque presence, it is possible to state that LVH could be considered as an independent marker of atherosclerosis plaque in the aorta.

We concluded that: 1) the incidence of atherosclerosis plaque in the thoracic aorta is frequent in patients with cerebrovascular events; 2) there is a significant association among myocardic hypertrophy, high hs-CRP levels, and the presence of atherosclerosis plaque in the thoracic aorta.

1-INTRODUÇÃO

1-INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é a terceira causa de morte nos países desenvolvidos, a primeira de incapacidade permanente, por vezes, interrompendo precocemente as atividades profissionais dos indivíduos acometidos⁽¹⁾. Além disso, trata-se de uma importante causa de internação hospitalar.

A maioria dos acidentes vasculares cerebrais (85%) é de natureza isquêmica, sendo os demais casos de origem hemorrágica⁽²⁾. Aproximadamente 20% dos casos de AVCs isquêmicos são de causa embólica^(3,4,5), secundária à migração de êmbolos, a partir das câmaras cardíacas (cardioembólicos) ou do segmento proximal da aorta torácica (aortoembólicos). Sacco e col.⁽⁶⁾ relataram que de 1805 pacientes com AVC, cadastrados no “The NINCDS Stroke Data Bank”, 1273 apresentaram infarto e, desses, 508 por causa indeterminada. Em 138 desses 508 pacientes, havia sido realizada angiografia, constatando-se que, em 91 (65,9%), não havia trombose arterial, acreditando-se que o AVC poderia ter sido causado por algum tipo de embolia.

Um outro aspecto interessante a ser registrado é que o cérebro é afetado na grande maioria dos eventos cardioembólicos⁽⁴⁾.

Das causas embólicas relacionadas na literatura, a principal é a

fibrilação atrial (45%), seguida por infarto agudo do miocárdio (15%), aneurisma do ventrículo esquerdo (10%), valvopatia reumática (10%) e próteses valvares (10%). Os demais casos representariam fontes emboligênicas variadas, como prolapso da valva mitral, calcificação do anel valvar mitral, endocardite infecciosa, estenose aórtica calcificada, tumores cardíacos, ateroma da aorta, miocardiopatia dilatada, aneurisma do septo interatrial e forame oval patente^(3,4,5).

Com o desenvolvimento dos métodos diagnósticos por imagem, principalmente a ecocardiografia, sobretudo a transesofágica, a detecção de fontes emboligênicas passou a ocorrer com maior frequência. Assim a identificação dos indivíduos de alto risco para fenômeno embólico tornou-se procedimento fácil e seguro, permitindo o diagnóstico e a instituição de medidas preventivas e terapêuticas.

Hoje em dia, a investigação de fontes diretas de êmbolos, como a presença de trombos ou vegetações em estrutura cardíaca ou extra cardíaca, bem como a detecção de alterações estruturais que se constituem em fontes indiretas^(4,7,8,9,10), podem ser efetuadas na maioria dos serviços de saúde; no entanto, observa-se que, ao lado da divulgação ampla das medidas de detecção de fontes emboligênicas cardíacas, ocorre menor eficiência dessas medidas, quando se trata de fonte emboligênica na aorta. Tal situação pode dever-se à dificuldade técnica de se estudar essa artéria, que passou a ser

verdadeiramente reconhecida como local gerador de êmbolos, após o advento da ecocardiografia transesofágica^(10,15,20,21,23,27).

Numerosos estudos demonstraram a associação de placa de aterosclerose em aorta torácica e acidente vascular cerebral⁽¹¹⁻²⁷⁾. Sua gênese estaria relacionada com a migração, para a circulação cerebral, de trombos e cristais de colesterol que se desprenderiam de placas ulceradas, localizadas na aorta torácica proximal⁽²¹⁾.

A aorta é uma artéria tubular com uma porção torácica e outra abdominal. Apresenta diâmetro de 35 mm em sua origem, o qual se reduz até atingir 17,5 mm, no nível de sua bifurcação. A aorta torácica divide-se em segmento ascendente (que nos adultos têm comprimento aproximado de 5cm) arco aórtico (que também apresenta 5 cm de comprimento) e segmento descendente (com 20 cm de comprimento). O arco aórtico dá origem às artérias braquiocefálicas⁽²⁸⁾.

Histologicamente a parede da aorta tem três camadas: a camada interna e delgada ou *íntima*, com 2 mm de espessura; a camada média espessa ou *média* e uma camada externa e fina, *a adventícia*, formada por tecido conjuntivo elástico. Com o envelhecimento, ocorre fragmentação da elastina da parede da artéria, com aumento do colágeno, resultando em um crescimento da relação colágeno/elastina. Essa característica tem implicação física importante porque contribui para a perda da elasticidade do vaso. Ocorre

também um espessamento difuso da túnica íntima, que passa a ser o substrato da placa de aterosclerose. Estas alterações morfológicas próprias do envelhecimento são exacerbadas na presença de patologias como a hipertensão arterial e a hipercolesterolemia⁽²⁸⁾.

Em geral, as placas ateroscleróticas na aorta aparecem com mais frequência em pacientes mais idosos, sendo frequente sua associação com aterosclerose difusa. Portanto, a associação entre doença aterosclerótica coronariana, cerebrovascular e vascular periférica não é rara⁽¹⁵⁾. Isso explica a maior mortalidade entre os indivíduos com placa de aterosclerose detectada em qualquer segmento arterial⁽²⁴⁾. As placas de aterosclerose podem ser classificadas quanto à espessura, sendo denominadas de placas simples, quando têm menos de 5 mm de espessura, e placas complexas quando se apresentam com mais de 5 mm. Além disso, podem ser caracterizadas quanto à presença de ulcerações e/ou trombos superpostos⁽²⁾.

Todos esses detalhes anatômicos são importantes porque têm implicação prognóstica e podem ser minuciosamente analisados pelo ecocardiograma transesofágico. Essa técnica é especialmente útil devido à proximidade do esôfago com a aorta, sem estruturas interpostas, combinada com uso de transdutores de alta frequência⁽⁵⁾, o que permite visualizar praticamente todos os 30 cm da aorta torácica. É possível analisar sua superfície interna com expressiva riqueza de detalhes, detectando-se desde

placas de aterosclerose espessas e complexas até um simples espessamento intimal, cujas características se correlacionam muito bem com estudos anatômicos⁽²⁹⁾. Além disso, o método permite a detecção de componentes móveis, de trombos superpostos, e a definição do risco emboligênico. Sua acurácia diagnóstica para presença de trombos nas placas é alta (91% de sensibilidade e 90% de especificidade)⁽⁵⁾. Utilizando o ecocardiograma transesofágico, Montgomery e al⁽²³⁾ classificaram a ateromatose aórtica em graus, segundo a espessura da placa ateromatosa, sua morfologia e presença de trombo móvel aderido. Segundo essa classificação seria possível definir quatro graus de comprometimento: Grau I: normal; grau II: espessamento intimal difuso; grau III: placa simples (espessura menor do que 5 mm); grau IV: placa complexa (placa com espessura maior do que 5 mm) e grau V: debris (placa que, independente de sua espessura, tenha projeções móveis por trombo aderido).

Essa classificação permite diferenciar um debris, de alto risco emboligênico, de uma placa simples de baixo risco. Os debris geralmente se formam pela aderência de trombo em uma placa de superfície irregular associada a ulcerações. Ele pode ser pedunculado e móvel, condição esta que lhe confere alta prevalência de embolia. Placas ulceradas podem apresentar-se sem trombos aderidos e, pelo seu potencial emboligênico, são também consideradas debris por alguns autores^(21,25).

Khatibzadeh et al⁽²⁴⁾ consideraram presença de debris em aorta proximal como um preditor independente de risco de AVC, similar à fibrilação atrial e ateromatose severa de carótida.

A prevalência de debris varia consideravelmente segundo a faixa etária, presença de sintomas ou antecedentes pessoais, como AVC prévio. Em autópsias de pessoas falecidas por outras causas que não AVC, foi descrita presença de debris na aorta torácica em 5% dos casos. Ao contrário, sua prevalência é muito maior quando se estuda pacientes acima de 60 anos com AVC prévio, podendo chegar a 27%^(2,27). Quando a investigação inclui o ecocardiograma transesofágico, realizado na fase aguda do AVC, a incidência de debris pode ser tão alta quanto 50% dos casos⁽²⁾.

A doença ateromatosa da aorta não afeta de maneira uniforme todos os seus segmentos. O segmento mais aterogênico da aorta torácica é o descendente, onde se localizam 70% das placas de aterosclerose, e os casos restantes se localizam na aorta ascendente e arco aórtico. Quando o enfoque é dado à aorta torácica proximal, principal fonte aórtica de embolia para o cérebro, verifica-se que 80% das placas se localizam no arco aórtico, 14% na aorta descendente proximal e 6% na aorta ascendente. Em 70% dos pacientes, as placas ateromatosas se localizam na parede posterior, 20% na parede anterior e 10% na parede lateral⁽³⁰⁾. As placas localizadas na aorta descendente proximal também são consideradas potencialmente emboligênicas para o

cérebro, devido ao fluxo diastólico reverso, que normalmente existe neste segmento da aorta. Como as placas se localizam com mais frequência na porção mais distal da aorta torácica, seria de se esperar que o território carotídeo esquerdo seria o mais afetado por fenômenos aortoembólicos. É importante salientar que basta um êmbolo de apenas 5 mm para ocluir a bifurcação da artéria cerebral média, a mais frequentemente afetada⁽²⁾.

Alguns estudos retrospectivos documentaram que existe associação entre placas de aterosclerose em aorta torácica com acidente vascular cerebral e que o risco é tanto maior quanto mais espessa e complexa for uma placa, situando-se os debrís como os que apresentam maior potencialidade emboligênica^(16, 18,22,26,30).

A importância do diagnóstico precoce de placa de aterosclerose em aorta torácica reside no fato de que estudos mostraram que alguns procedimentos terapêuticos, como uso de antiplaquetários, anticoagulantes^(12,16,17), e até endarterectomia e enxertos aórticos⁽²¹⁾, são capazes de diminuir a incidência de eventos embólicos em pacientes portadores de placas em aorta, principalmente debrís. Placas em aorta são também importante causa de AVC por embolização iatrogênica, em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea⁽¹⁷⁾, cateterização para angiografia e instalação de balão intra-aórtico⁽²⁹⁾. A realização seriada de ecocardiograma transesofágico mostrou que a morfologia das placas de

aterosclerose de aorta é dinâmica, ou seja, ocorre formação ou resolução de elementos móveis das placas em curto espaço de tempo⁽²³⁾.

Apesar de o ecocardiograma transesofágico ser o método de eleição para pesquisa de fonte emboligênica cardíaca e aórtica^(4,7,8), o exame não é realizado em todos os pacientes com suspeita de AVC embólico, devido a algumas peculiaridades que envolvem o método. Para sua realização, é necessário equipamento de alto custo, sala adequada, com mínimo suporte de reanimação, e operador bem treinado. Mesmo sendo de baixo risco, esse método é considerado um procedimento semi-invasivo e que, quando realizado sem sedação, traz um certo desconforto para o paciente, justificando eventualmente sua recusa em submeter-se ao exame.

Por outro lado, o ecocardiograma transtorácico, embora de maior simplicidade e baixo custo, não é um bom método para estudo da aorta torácica⁽⁸⁾. Em tal método, a artéria é melhor visualizada em corte chamado supra-esternal: ocorre que uma porcentagem significativa de pacientes adultos não apresenta janela acústica supra-esternal adequada; assim, de uma forma geral, o relevo da superfície interna da aorta não é bem definido, tornando o ecocardiograma transtorácico pouco sensível para o diagnóstico e graduação do potencial emboligênico de placa de aterosclerose em aorta torácica.

A aterosclerose é um processo multifatorial cuja característica resulta de três processos biológicos fundamentais: 1) acúmulo de células de músculo liso

na íntima, juntamente com números variáveis de macrófagos e linfócitos T; 2) formação de grande quantidade de matriz de tecido conjuntivo, incluindo colágeno, fibras elásticas e proteoglicanos; 3) acúmulo de lipídeos, principalmente sob a forma de ésteres de colesterol e colesterol livre no interior das células, assim como nos tecidos conjuntivos adjacentes.

Muitas teorias já foram propostas para esclarecer a patogênese da aterosclerose. Baseada em novos conhecimentos de biologia molecular da parede arterial, foi proposta uma hipótese denominada *hipótese da resposta à lesão da aterosclerose*⁽³¹⁾. Esta hipótese se fundamenta na afirmativa de que haveria algum tipo de “lesão” nas células endoteliais de revestimento, em determinadas regiões anatômicas da parede arterial. As fontes de lesão podem incluir, não apenas formas modificadas de lipoproteínas, mas também vírus como Herpesvírus, e microorganismos como *Chlamydia pneumoniae*. Tem sido indicada também a presença, nestas lesões, do Citomegalovírus, vírus Coxsachie B e *Helicobacter pylori*. Entretanto, a presença de microorganismos não estabelece uma relação causal com lesão endotelial e aterosclerose^(29,30).

Com a lesão do endotélio, ocorre aumento da adesividade dos monócitos circulantes ao endotélio, sendo quimiotaticamente atraídos para migrar entre as células endoteliais da parede das artérias, para se localizar no espaço subendotelial, convertendo-se em macrófagos. Esses macrófagos captam grandes quantidades de lípidos, principalmente LDL (lipoproteínas de

baixa densidade) modificadas ou oxidadas, através de receptores denominados removedores, transformando-se nas chamadas células espumosas, constituindo a primeira lesão, detectável microscopicamente, do depósito de lipídeos na íntima da artéria. Além da migração de monócitos para a íntima, passam a migrar também células musculares lisas, a partir da camada média, as quais também acumulam gotículas de lipídios assumindo o aspecto de células espumosas. As células espumosas são empilhadas na superfície da íntima, podendo ser visíveis macroscopicamente como estrias de coloração amarelada, constituindo as estrias gordurosas⁽³¹⁾.

Com a evolução do processo, nem todas as LDL modificadas são englobadas por macrófagos: parte delas permanece depositada na matriz extracelular sob forma de grupos de gotículas de gordura. A confluência de grupos de lipídeos extracelulares configura os chamados núcleos lipídicos. Essa lesão, caracterizada por intensa desorganização da íntima e espessamento da parede arterial, constitui o ateroma⁽³¹⁾.

Muitas lesões de aterosclerose são densas e fibrosas, enquanto outras podem conter grande quantidade de lipídeos e restos necróticos, sendo que a maioria combina estas duas características, com predominância variável. A distribuição de lipídeos e de tecido conjuntivo nessas lesões determina o seu risco de ruptura, trombose e acometimento clínico^(31,33).

O endotélio, agredido cronicamente, desenvolve aumento da

adesividade de plaquetas e leucócitos, de sua permeabilidade e de fatores pró-coagulantes, e permite a liberação de moléculas vasoativas, citocinas e fatores de crescimento, em um processo duradouro e recorrente. As citocinas são proteínas secretadas por células, funcionando como mediadoras da interação celular e controle das respostas imunes. As interleucinas são citocinas que regulam a interação entre linfócitos e outros leucócitos, em especial os macrófagos, podendo secretar as citocinas IL-1, TNF, IL-6 e IL-12. As citocinas interferem no processo de crescimento e diferenciação celular, sendo mediadoras da resposta inflamatória à lesão. A IL-6 é o estímulo mais importante para a produção de proteínas da fase aguda pelos hepatócitos, causando aumento dos níveis circulantes de proteína C reativa⁽³²⁾. Por este mecanismo, a proteína C reativa tem atualmente importante aplicação clínica como excelente preditor de eventos cardiovasculares, principalmente quando sua elevação vem associada a elevação dos níveis de LDL colesterol⁽³⁵⁾.

Recentemente, alguns estudos⁽³⁶⁻⁴³⁾ têm mostrado a participação da angiotensina II na aterogênese e o efeito benéfico de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e de bloqueadores de receptores da angiotensina no tratamento das doenças ateroscleróticas.

A disfunção endotelial é o processo comum, em que fatores de risco cardiovascular contribuem para inflamação e aterogênese. Pela inibição da formação de angiotensina II por meio da ação de inibidores da ECA, efeitos

danosos na função endotelial e nas células da musculatura lisa como ainda processos inflamatórios vasculares, são prevenidos. Um aumento da liberação de óxido nítrico sob o efeito do IECA também exerce efeito protetor. Efeitos locais do sistema renina-angiotensina nos tecidos estão envolvidos no processo inflamatório da placa aterosclerótica.

Monócitos circulantes contendo ECA aderem às lesões das células endoteliais, penetrando na parede vascular onde se transformam em macrófagos (células espumosas) contendo ECA, o que levaria à síntese local de angiotensina II. Na parede vascular, a angiotensina II estimula a produção dos fatores de crescimento, de citocinas, de LDL oxidado e contribui decisivamente para a instabilidade da placa de aterosclerose⁽³⁷⁾. A angiotensina II exerce também seu efeito aterogênico pelo aumento do estresse oxidativo na parede dos vasos. Ocorreria estímulo na produção de NADPH e NADH oxidase no endotélio, nas células musculares lisas e na adventícia, com conseqüente disfunção endotelial, proliferação celular e inflamação. A angiotensina II também aumenta a liberação de endotelina I, a degradação de óxido nítrico e o desacoplamento do óxido nítrico-sintase, com conseqüente agravamento da aterogênese⁽⁴³⁾. Enfim, inibidores da ECA exerceriam seu efeito benéfico sobre a aterogênese, por diminuição da formação tecidual e circulante de angiotensina II e potencialização da bradicinina, resultando em decréscimo da proliferação e migração de células da musculatura lisa, do

acúmulo e ativação de células inflamatórias e do estresse oxidativo, além de aumentar a formação de óxido nítrico no endotélio⁽⁴⁴⁾.

De modo diferente da inter-relação da angiotensina II com a aterogênese, baseada em conhecimentos recentes, por vezes não muito bem esclarecidos, a participação da angiotensina II na gênese da remodelação ventricular esquerda está bem estabelecida. É sabido que a hipertensão arterial determina aumento das forças que se opõem ao encurtamento das fibras miocárdicas, com aumento na produção local de angiotensina II pelos miócitos, o que parece contribuir expressivamente para o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Atualmente, aceita-se o conceito de que tanto os fatores hemodinâmicos como os humorais são importantes para o desenvolvimento de HVE. Agentes humorais como a angiotensina II e a noradrenalina, por si só, são determinantes de HVE⁽⁴⁵⁾. No homem, existe correlação significativa entre níveis plasmáticos de angiotensina II, de renina e de enzima conversora de angiotensina, e a massa ventricular esquerda. Essa correlação parece não depender dos níveis pressóricos^(41,46), podendo haver hipertrofia ventricular esquerda, mesmo na ausência de hipertensão arterial⁽⁴⁷⁾.

O papel da angiotensina II, no desenvolvimento de HVE, é também evidenciado pela constatação de que a terapia anti-hipertensiva, com inibidores da ECA, determina maior regressão da hipertrofia, em comparação com outros agentes terapêuticos⁽⁴⁶⁾.

Os hormônios e neurotransmissores, implicados no desenvolvimento ou exacerbação da HVE em pacientes hipertensos, incluídas a angiotensina e a endotelina, agem através de acoplamento a receptores específicos, localizados na membrana celular, e ligados a uma família de proteínas intracelulares (proteínas G), que exercem a função de transmissoras do sinal gerado pela interação entre o receptor de membrana e o hormônio. Através desse mecanismo, a informação é fornecida ao núcleo, onde são elaborados os códigos para a síntese de proteínas pelo miócito através do RNA mensageiro⁽⁴⁷⁾. A angiotensina II, localmente, pode estar relacionada com a liberação de catecolaminas nas terminações nervosas, com subsequente efeito hipertrófico⁽⁴⁵⁾. Estudos epidemiológicos demonstraram que níveis semelhantes de pressão arterial podem desencadear graus acentuadamente diferentes de HVE na população de hipertensos, o que indica a influência de determinantes genéticos em seu desenvolvimento. O polimorfismo genético DD, ID e II tem importante relação com os níveis de enzima conversora de angiotensina no plasma, de modo que o genótipo DD estaria associado a níveis duas vezes mais elevados de ECA do que o genótipo II, podendo estar intimamente relacionado com a hipertrofia ventricular esquerda e com aterosclerose^(41,47,48,50).

No remodelamento estrutural do miocárdio, que ocorre na hipertensão arterial, não é somente a quantidade de miocárdio que está alterada, mas

também sua qualidade. Nesta mudança qualitativa, a participação do sistema renina-angiotensina-aldosterona é fundamental. A angiotensina II promoveria aumento da síntese de colágeno pelo fibroblasto e diminuiria a atividade das collagenases. O resultado final desse efeito autócrino e/ou parácrino seria a formação de fibrose tecidual . Além disso, a aldosterona aumentaria a síntese de colágeno pelos fibroblastos. Estudos imuno-histoquímicos mostrando que os fibroblastos possuem receptores de aldosterona⁽⁵⁰⁾, reforçam essa hipótese.

Assim, as evidências da literatura indicam que os mecanismos fisiopatológicos, envolvidos no desenvolvimento de placas ateromatosas, com maior risco de complicação, são também os mecanismos envolvidos na remodelação miocárdica. Sendo esse raciocínio correto, pode-se estabelecer a hipótese de que alterações estruturais cardíacas, indicativas de remodelação, poderiam estar fortemente associadas com presença de placa aterosclerótica de aorta, em pacientes acometidos por AVC.

2-OBJETIVOS

2-OBJETIVOS

- 1- Avaliar a incidência de placa de aterosclerose em aorta torácica de pacientes com história de AVC e AIT prévios, por meio do ecocardiograma transesofágico.

- 2- Avaliar se existe associação entre a presença de placa de aterosclerose e sinais de remodelação ventricular observados por meio do ecocardiograma transtorácico.

- 3- Analisar os níveis séricos de proteína C reativa de alta sensibilidade, um marcador inflamatório, nesses pacientes.

3-CASUÍSTICA E MÉTODOS

3-CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo “Comitê de Ética em Pesquisa”, da Faculdade de Medicina de Botucatu da Unesp (Of. 274/2001). Todos os pacientes ou familiares acompanhantes assinaram o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (anexos).

O estudo de coorte envolveu pacientes com história prévia de acidente vascular cerebral (AVC) ou ataque isquêmico transitório (AIT), no período de março de 2001 a novembro de 2002, todos acompanhados pelo serviço de neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Unesp. O diagnóstico e a avaliação foram realizados por neurologistas, utilizando critérios clínicos e tomográficos convencionais. A maioria dos pacientes se encontrava na fase inicial do evento cerebrovascular, portanto, internados na enfermaria do pronto-socorro ou na enfermaria da neurologia. O restante dos pacientes já estava em fase de convalescença, com o quadro clínico já estabilizado, portanto, acompanhados ambulatorialmente. Foram estudados 116 pacientes, independentemente da idade e sexo. Desses, 79 eram homens e 37, mulheres. As idades variaram de 26 a 82 anos, e a idade média foi de $62 \pm 12,4$ anos.

3.1-CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) Pacientes que apresentavam ritmo cardíaco de fibrilação atrial.
- b) Presença de janela ecocardiográfica inadequada, onde não foi possível boa visualização das estruturas cardíacas.
- c) Pacientes que apresentavam contra-indicações para realização do ecocardiograma transesofágico.

3.2-AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os pacientes ou seus familiares eram submetidos a um breve interrogatório, coletando-se informações tais como: idade, peso, antecedentes de tabagismo, diabetes, dislipidemia ou hipertensão arterial e medicação em uso. Quanto ao evento cerebrovascular, identificava-se sua natureza, ou seja, se se tratava de AVC ou AIT e qual o lado do corpo acometido.

Os pacientes, em decúbito dorsal horizontal, eram submetidos a um exame físico dirigido, que se caracterizava pela aferição da pressão arterial braquial, usando-se esfignomanômetro de coluna de mercúrio, tendo, como base, o primeiro e o quinto sons de Korotkoff como indicadores das pressões sistólicas (PAS) e diastólicas (PAD), respectivamente. A seguir, fazia-se a contagem do pulso arterial e ausculta cardíaca indireta, procurando-se detectar sopros ou arritmias.

3.3-MONITORIZAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA

Mantendo-se o paciente em decúbito dorsal horizontal, após preparo da pele, eletrodos descartáveis eram aderidos à região da fúrcula esternal, no quarto espaço intercostal esquerdo, ao nível da linha hemiclavicular, e no quarto espaço intercostal direito, também ao mesmo nível, registrando-se a derivação MC5.

3.4-ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO

Todos os exames foram realizados por um mesmo ecocardiografista. Utilizou-se equipamento modelo Sonus 2000, da Hewlett Packard.

Os ecocardiogramas foram realizados com os pacientes na posição de decúbito lateral esquerdo, com o membro superior esquerdo ligeiramente fletido sob a cabeça. Utilizou-se transdutor eletrônico de 3 e 2,7 mHz. As imagens foram obtidas conforme as recomendações da American Society of Echocardiography⁽⁵¹⁾, e gravadas em videocassete. O posicionamento do transdutor é descrito abaixo.

- a) na borda paraesternal esquerda, para obter-se o plano paraesternal esquerdo eixo longo, para medida do diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), logo abaixo das cúspides aórticas, no final da sístole.

b) na posição de eixo curto, no plano dos músculos papilares, posicionou-se o cursor no centro da cavidade do ventrículo esquerdo (VE), perpendicular à superfície endocárdica do septo interventricular, para obtenção da imagem unidimensional da cavidade ventricular. Foram obtidas as seguintes medidas: diâmetro diastólico final do VE (VE_d), diâmetro sistólico final (VE_s), espessura do septo interventricular na diástole (S_d) e na sístole (S_s), espessura da parede posterior do VE na diástole (PP_d) e na sístole (PP_s). Em seguida o transdutor foi angulado levemente no sentido cefálico para se obter o plano dos vasos da base. O cursor foi posicionado no centro e perpendicular às paredes do átrio esquerdo (AE) e raiz da aorta (AO) para obtenção da imagem unidimensional, foram obtidas as medidas do diâmetro do AE e da AO.

Para análise do fluxo, utilizou-se:

c) o plano apical quatro câmaras, colocando-se o transdutor na região do impulso apical e posicionado-se o indicador da amostra de volume do Doppler pulsado ao nível dos folhetos da valva mitral durante a diástole, com a linha do cursor posicionada na direção do ápex do VE-Valva mitral, com o menor ângulo possível em relação ao fluxo; as medidas obedecem à orientação do Consenso Canadense para avaliação das medidas ecocardiográficas ⁽⁵²⁾:

- c1). velocidade máxima do fluxo de enchimento ventricular rápido (pico da onda E do fluxograma mitral);
- c2). velocidade máxima do fluxo de enchimento tardio (pico da onda A do fluxograma mitral) em cm/s, seguindo-se a contração atrial;
- c3). tempo de desaceleração da onda E (TDE) em milisegundos, correspondendo ao intervalo de tempo entre o pico da onda E e a sua extrapolação para a linha de base;
- c4). colocando-se a amostra de volume mais medialmente, um pouco abaixo da valva aórtica, foi obtida a curva de fluxo das vias de saída do VE, para medida da integral do fluxo (IVSVE);
- c5). com o transdutor na mesma posição, usando-se o Doppler pulsado, o indicador de amostra de volume foi colocado de tal maneira a obter-se a curva de fluxo da via de saída e da via de entrada do VE, tornando possível a medida do tempo entre o fechamento da valva aórtica e o início da abertura da valva mitral correspondendo ao tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV).

3.5-ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO

Imediatamente após a conclusão do ecocardiograma transtorácico, iniciou-se a realização do exame transesofágico. Todos exames foram realizados por um mesmo examinador, tendo sido utilizado o mesmo equipamento modelo Sonus 2000 da Hewlett Parcker, com transdutor multiplanar de 6 MHz de frequência. Orientado previamente para manter jejum de quatro horas, o paciente era colocado sentado, com as pernas para fora, pela lateral da mesa de exame. Realizava-se anestesia da orofaringe com lidocaína spray e, em seguida, o paciente era posicionado em decúbito lateral esquerdo, com o membro superior esquerdo sob a cabeça e o pescoço fletido ao máximo. Quando não era possível sentar o paciente, devido ao comprometimento do nível de consciência, a anestesia da orofaringe era realizada com o mesmo em decúbito lateral esquerdo. O transdutor era levemente angulado, e sua ponta lubrificada com lidocaína gel. Em seguida, procedia-se sua introdução pela boca até a cavidade gástrica, reconhecida pela identificação do fígado no monitor do equipamento. Após estudo do coração pelos planos transgástricos, onde eram analisadas a morfologia e a dinâmica dos ventrículos e das valvas atrioventriculares, a sonda era retirada lentamente até se localizar no esôfago distal, médio e proximal. Nestas posições, fazia-se a análise dos vários planos ecocardiográficos do coração, com visualização da aorta

ascendente, aparelhos valvares, câmaras cardíacas, apêndice atrial esquerdo e septos interatrial e interventricular. Em seguida, a sonda era reintroduzida novamente até o esôfago distal procedendo-se sua rotação em 180° , tornando possível a visualização da aorta torácica, com o ângulo do transdutor em 0° , o que permitia a realização de um corte transversal do vaso. A seguir, a sonda era lentamente retirada, enquanto o plano transversal da aorta permanecia visualizado até chegar ao arco aórtico, quando, com uma mudança do ângulo da sonda, seu estudo era realizado. No estudo da aorta, pesquisava-se a existência de placas de aterosclerose em suas paredes e, quando eram detectadas analisavam-se suas características, tais como: espessura, relevo, presença de trombos e projeções móveis. Adotou-se uma classificação simplificada, onde as placas foram divididas em simples, quando tivessem menos de 5 mm de espessura, e complexas, quando apresentassem espessura igual ou maior do que 5 mm, trombos e projeções móveis. Finalmente, a sonda era totalmente retirada, encerrando-se o exame.

Foram usados como critérios de contra-indicação para realização do ETE, as seguintes condições⁽⁵³⁾:

- a) Doenças do esôfago como tumores, divertículos, varizes e estenose.
- b) Artrose e artrite severa da coluna cervical.
- c) História de radioterapia torácica prévia.

- d) Passado de cirurgia de orofaringe.
- e) Presença de sangramento gastrointestinal ativo.
- f) Não cooperação do paciente.

3.6-VARIÁVEIS ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS DO VE CALCULADAS COM BASE NAS MEDIDAS ECOCARDIOGRÁFICAS

As variáveis estruturais e funcionais do VE foram calculadas, utilizando-se medidas unidimensionais da câmara, medida bidimensionaminal da via de saída do VE, e as medidas das ondas de fluxo obtidas pelo Doppler. São elas:

a) Porcentagem de Encurtamento Sistólico do Diâmetro Ventricular Esquerdo (DD%):

Indica o grau de diminuição do diâmetro transverso do VE com a contração ventricular. Toma como base, para sua determinação, os diâmetros diastólicos e sistólicos do VE, determinados pelo ecocardiograma unidimensional:

$$\Delta D\% = \frac{VEd - VE_s}{VEd} \cdot 100 \quad (\text{valor normal} = 24 \text{ a } 52\%)$$

b) Fração de Ejeção:

É determinada a partir do cálculo do volume diastólico e sistólico do VE, obtidos pelo ecocardiograma unidimensional. Parte da premissa de que o VE é uma elipsóide e de que o volume da câmara pode ser estimado pela simples elevação ao cubo do diâmetro ventricular ântero-posterior obtido no estudo unidimensional⁽⁵⁴⁾:

$$FE = \frac{VEd^3 - VEs^3}{VEd^3} \cdot 100 \quad (\text{valor normal} = 65 \text{ a } 80\%)$$

c) Volume Sistólico (VS):

Determina-se a integral do fluxograma da via de saída do VE pela planimetria da curva de fluxo, obtida pelo Doppler: multiplicada pela área dessa via de saída (calculada a partir do seu diâmetro), chega-se ao volume de ejeção.

d) Débito Cardíaco (DC):

É obtido, multiplicando-se o volume sistólico pela frequência cardíaca(FC):

$$DC(l/m) = VS \cdot FC$$

e)Relação E/A:

Obtém-se, dividindo-se o pico de velocidade da onda E pelo da onda A, do fluxograma mitral.

Valor normal ≥ 1

f)Espessura Miocárdica:

Determinada pela medida da espessura diastólica do septo interventricular (Sd) ou da parede posterior (PPd) do VE, ao ecocardiograma unidimensional; consideram-se os valores maiores ou iguais a 12 mm, como indicativos de hipertrofia^(55,56).

g)Relação PPd/VEd :

Obtida, dividindo-se a espessura diastólica da parede posterior pelo diâmetro diastólico do VE ao ecocardiograma unidimensional; consideram-se valores maiores que 0,2 como indicativos de hipertrofia^(55,56).

h) Massa Ventricular Esquerda(MM):

Para cálculo da massa ventricular esquerda, foi utilizada a equação de Bennett⁽⁵⁷⁾:

$$MM(g) = [(2PPd + VEd)^3 - VEd^3] \cdot 1,05$$

valores normais = 294 g para homens e 198 g para mulheres⁽⁵⁴⁾

i) Índice de Complacência Arterial, VS/PP:

É a relação entre volume sistólico do VE pela diferença entre a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD)⁽⁵⁸⁾ :

$$VS/PP = \frac{VS}{PAS-PAD}$$

j) Estresse Sistólico Parieta l final (SSF) :

É obtido pela fórmula ⁽⁵⁹⁾ :

$$SSF(\text{g/cm}^2) = \frac{PAS \cdot VEs^2}{4 (PPs) \cdot (VEs + PPs)} \quad \text{valor normal} = 52 \text{ g/cm}^2 \pm 7,9$$

3.7-ANÁLISE BIOQUÍMICA

Ao término do ecocardiograma transesofágico, os pacientes eram submetidos a punção venosa com seringa descartável e agulha 7 x 35, de uma das veias do antebraço ou região dorsal da mão ou, excepcionalmente, da jugular externa. Coletavam-se, aproximadamente, 5 ml de sangue, que era depositado em um tubo de ensaio. Imediatamente após, o sangue era centrifugado, e o plasma estocado a - 70 graus em um freezer modelo - 80°C Ultralon da marca NUAIRE. Procedeu-se, simultaneamente, a determinação quantitativa dos níveis séricos de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas), de todas as amostras de sangue. Foram usados Kits Dade Behring, cujo método é um imunensaio turbimétrico que utiliza partículas de látex. As partículas de látex, recobertas por um anticorpo antiproteína C reativa, se agregam na presença da proteína C reativa da amostra. O aumento da turbidez que acompanha a agregação é proporcional à concentração de PCR. A PCR, uma das proteínas da fase aguda, reflete a atividade inflamatória no sangue, e sua elevação também estaria relacionada com alterações ateroscleróticas vasculares⁽⁶⁰⁾. Pelo método utilizado, seu valor normal é $\leq 0,3$ mg/dL⁽⁶¹⁾.

3.8-ANÁLISE ESTATÍSTICA

O estudo das variáveis quantitativas: (idade, peso, altura, AE, VEd, VEs, FE, $\Delta D\%$, Sd, PP, PP/VE, MM, DC, VS, VS/PP, TRIV, TDE, E/A, ESP, PAS, PAD e PCRas) em função da presença de placa de aterosclerose em aorta torácica proximal, ou segundo o tipo de placa, foi realizado por meio do teste t de student ou Mann-Whitney, e os resultados são apresentados em tabelas, com medidas descritivas e valor do teste estatístico (Norman e Streiner)⁽⁶²⁾.

As variáveis qualitativas: (sexo, antecedentes pessoais, raça, lado do corpo acometido, presença de HVE e níveis elevados de PCRas) foram analisadas por meio do teste de Goodman^(63,64).

A partir das variáveis que apresentaram associação significativa com placa de aterosclerose na aorta, ou seja, HVE, PCRas elevada e idade (*variáveis explicativas*) foi feito ajuste do modelo logístico multivariado, considerando como *variável resposta* a presença de placa de aterosclerose na aorta. Primeiramente, foi feito ajuste considerando HVE e PCR sem o efeito da idade. Posteriormente, ajustou-se um modelo para pacientes com idade inferior e superior a 60 anos. Na presença de HVE, PCRas elevada não foi significativa nos modelos. Enfim, foi feito um modelo somente com PCRas elevada. Obteve-se o “Odds Ratio” (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC_{95%}), para cada variável explicativa, em cada modelo.

Todas as discussões dos resultados dos testes estatísticos foram realizadas ao nível de 5% de significância.

4-RESULTADOS

4- RESULTADOS

Dos 116 pacientes estudados, 50 (43,1%) apresentaram placa de aterosclerose na aorta torácica e 66 (56,9%) não mostraram essa alteração. Desses 50 indivíduos com placa, 29 apresentavam placa complexa e 21 placa simples.

Na tabela 1, são apresentados os dados sobre sexo, raça e antecedentes pessoais, tais como: tabagismo, diabetes mellitus, dislipidemia, além da raça e lado do corpo acometido pelo AVC, no grupo com placa e sem placa de aterosclerose em aorta torácica. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à distribuição do sexo entre os grupos. No grupo com placa houve predominância estatisticamente significativa de pacientes com história de hipertensão arterial. A porcentagem de pacientes com história de diabetes, dislipidemia e tabagismo foi estatisticamente semelhante nos dois grupos. Em relação à raça, também não houve diferença na distribuição entre os dois grupos. Quanto ao lado afetado pelo AVC, na categoria com acometimento do lado direito, a distribuição de pacientes com placa e sem placa de aterosclerose, na aorta torácica, foi uniforme. Na categoria em que o lado afetado foi o esquerdo, houve predomínio de pacientes sem placa e, no grupo com placa, o lado mais acometido foi o direito. Levando-se em conta todos os pacientes analisados, o lado mais afetado também foi o direito.

Na tabela 2, são apresentadas as mesmas variáveis, analisadas em função da complexidade da placa de aterosclerose. Pôde-se observar que não houve diferenças estatisticamente significantes na distribuição dos pacientes quanto ao sexo, história de hipertensão arterial, tabagismo, diabetes, dislipidemia, raça e lado acometido, nos subgrupos com placa de aterosclerose simples e complexa.

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre a média do peso e da altura dos pacientes, nos grupos com placa e sem placa (tabela 3). A média da pressão arterial sistólica e diastólica e idade, foi mais elevada no grupo com placa do que no grupo sem placa (PAS: $145,8 \pm 23,3$ vs $131,4 \pm 17,8$ mmHg, $p < 0,0005$; PAD: $92,4 \pm 14,6$ vs $85,8 \pm 13,5$ mmHg, $p < 0,05$; idade $69,0 \pm 6,6$ vs $54,5 \pm 9,0$ anos, $p < 0,0001$). Quando se analisou a distribuição dessas variáveis nos subgrupos com placa simples e complexa, não houve diferenças estatisticamente significantes entre elas (tabela 4).

Nas tabelas 5 e 6 e nas figuras 1-3, são apresentadas as variáveis estruturais cardíacas, obtidas pelo ecocardiograma. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior, espessura relativa da parede posterior do VE e massa ventricular esquerda. Todas essas variáveis apresentaram valores médios maiores no grupo com placa do que no grupo sem placa. É importante ressaltar que, dos pacientes com placa, 90,0%

apresentaram hipertrofia ventricular esquerda, enquanto que no grupo sem placa, essa prevalência foi de apenas 33,3% (figura 1). Não houve diferença entre os grupos quanto ao diâmetro do átrio esquerdo, diâmetros diastólico e sistólico do VE, fração de ejeção e porcentagem de encurtamento sistólico do VE. As médias dessas variáveis nos subgrupos com placa simples e complexa, são apresentadas na tabela 6, não havendo diferenças estatisticamente significantes entre elas.

Nas tabelas 7 e 8, são apresentadas as médias das variáveis funcionais ecocardiográficas, débito cardíaco, volume sistólico, índice de complacência arterial e estresse sistólico parietal, nos grupos estudados. Não houve diferenças estatisticamente significantes nos grupos de pacientes com placa e sem placa de aterosclerose. Por outro lado, as médias dos índices de função diastólica do VE, tempo de relaxamento isovolumétrico, tempo de desaceleração e relação E/A do fluxograma mitral apresentaram-se com valores estatisticamente diferentes nos dois grupos, indicando maior comprometimento da função diastólica do VE nos pacientes do grupo com placa do que no grupo sem placa (figura 4-6). O detalhamento dessas variáveis (tabela 8), levando-se em conta a complexidade das placas, não mostrou diferenças estatisticamente significantes entre os subgrupos de pacientes com placa simples e complexa.

A média dos níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas) foi mais elevada no grupo de pacientes com placa ($0,85 \pm 0,25$ mg/dL) do que no grupo sem placa ($0,40 \pm 0,27$ mg/dL), tabela 9 e figura 7. Nos subgrupos com placa complexa a média dos níveis de PCRas não foi estatisticamente maior do que no subgrupo com placa simples ($1,10 \pm 1,05$ vs $0,80 \pm 1,87$ mg/dL ; $p > 0,05$).

Na tabela 10 e na figura 8, são apresentadas as proporções de pacientes que apresentaram níveis de PCRas normais ou elevados. No grupo sem placa, a porcentagem de pacientes com níveis normais de PCRas (62,9%) foi estatisticamente maior do que a porcentagem de pacientes com níveis elevados (37,9%). No grupo com placa, a porcentagem de pacientes com níveis elevados de PCRas (80,0%) foi consideravelmente maior do que a porcentagem de pacientes com níveis normais (20,0%). No subgrupo com placa complexa, a porcentagem de pacientes com níveis elevados de PCRas foi estatisticamente maior do que no subgrupo com placa simples.

Na tabela 11 são apresentados os resultados do ajuste de modelo logístico multivariado. A análise do “Odds Ratio” (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC_{95%}) mostrou que os pacientes com HVE apresentaram 14,66 mais risco de terem placa de aterosclerose na aorta, do que os pacientes sem HVE (OR 14,66; IC_{95%} 3,24-38,13; $p < 0,0001$). Na presença de HVE, níveis elevados de PCRas não implicaram em risco aumentado de

placa. Na tabela 12 são apresentados os mesmos resultados, obtidos apenas para os pacientes com idade inferior a 60 anos, observando-se: OR 11,1; IC_{95%} 3,24-38,13; p = 0,0002. Na tabela 13 são apresentados os resultados do modelo ajustado para os pacientes com idade igual ou superior a 60 anos. verificou-se: OR 19,35 ; IC_{95%} 6,65-56,34 ; p<0,0001. Os resultados do modelo ajustado levando-se em conta apenas PCRas, sem efeito da idade, são apresentados na tabela 14. Observou-se que pacientes com níveis elevados de PCRas apresentaram 2,44 vezes mais risco de apresentarem placa de aterosclerose na aorta, do que pacientes com níveis normais dessa proteína (OR 2,44 ; IC_{95%} 1,04-5,72 ; p=0,04).

4.1-TABELAS

Tabela I- Distribuição da frequência do sexo, raça, lado afetado e antecedentes pessoais, nos pacientes com placa e sem placa de aterosclerose na aorta.

		Grupos	
		Com placa (n = 50)	Sem placa (n = 66)
Sexo	Masculino	35 (70,0 %) ^{aB}	44 (66,7 %) ^{aB}
	Feminino	15 (30,0 %) ^{aA}	22 (33,3 %) ^{aA}
Hipertensão Arterial	Sim	46 (92,0 %) ^{bB}	31 (46,9 %) ^{bB}
	Não	4 (8,0 %) ^{aA}	35 (35,0 %) ^{bA}
Tabagismo	Sim	28 (56,0 %) ^{aA}	36 (54,5 %) _{aA}
	Não	22 (44,0 %) ^{aA}	30 (45,4 %) ^{aA}
Diabetes	Sim	12 (24,0 %) ^{aA}	10 (15,1 %) ^{aA}
	Não	39 (78,0 %) ^{aB}	56 (84,8 %) ^{aB}
Dislipidemia	Sim	11 (22,0 %) ^{aA}	10 (15,1 %) ^{aA}
	Não	39 (78,0 %) ^{aB}	56 (84,8 %) ^{aB}
Raça	Branca	42 (84,0 %) ^{aB}	50 (75,7 %) ^{aB}
	Negra	8 (16,0 %) ^{aA}	16 (24,2 %) ^{aA}
Lado afetado do corpo	Direito	29 (58,0 %) ^{aB}	34 (51,5 %) ^{aB}
	Esquerdo	14 (28,0 %) ^{aAB}	23 (34,8 %) ^{bB}
	Indeterminado	7 (14,0 %) ^{aA}	9 (13,6 %) ^{aA}

Letras maiúsculas indicam comparações entre categorias, e as letras minúsculas representam comparações entre grupos. Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes.

Tabela 2 - Distribuição da frequência do sexo, raça, lado afetado e antecedentes pessoais, nos pacientes com placa simples, complexa e sem placa de aterosclerose na aorta.

		Grupos		
		Placa simples (n = 21)	Placa complexa (n = 29)	Sem placa (n = 66)
Sexo	Masculino	16 (76,2 %) ^{aB}	19 (65,5 %) ^{aB}	44 (66,7 %) ^{aB}
	Feminino	5 (23,8 %) ^{aA}	10 (34,5 %) ^{aA}	22 (33,3 %) ^{aA}
Hipertensão Arterial	Sim	19 (90,5 %) ^{bB}	27 (93,1 %) ^{bB}	31 (46,9 %) ^{aA}
	Não	2 (09,9 %) ^{aA}	2 (06,9 %) ^{aB}	35 (53,0 %) ^{bA}
Tabagismo	Sim	10 (47,6 %) ^{aA}	18 (63,1 %) ^{aA}	36 (54,5 %) ^{aA}
	Não	11 (47,6 %) ^{aA}	11 (37,9 %) ^{aA}	30 (45,5 %) ^{aA}
Diabetes	Sim	6 (28,6 %) ^{aA}	6 (20,7 %) ^{aA}	7 (10,6 %) ^{aA}
	Não	15 (71,4 %) ^{aB}	23 (79,3 %) ^{aB}	59 (89,4 %) ^{aB}
Dislipidemia	Sim	4 (19,0 %) ^{aA}	7 (24,1 %) ^{aA}	10 (15,1 %) ^{aA}
	Não	17 (80,9%) ^{aB}	22 (75,9%) ^{aB}	56 (84,8 %) ^{aB}
Raça	Branca	16 (76,2 %) ^{aB}	26 (89,7 %) ^{aB}	50 (75,8 %) ^{aB}
	Negra	5 (23,8 %) ^{aA}	3 (10,3 %) ^{aA}	16 (24,2 %) ^{aA}
Lado do corpo afetado	Direito	11 (52,4 %) ^{aB}	18 (62,1 %) ^{aB}	34 (51,52 %) ^{aB}
	Esquerdo	6 (28,6 %) ^{aAB}	8 (27,6 %) ^{aAB}	23 (34,8 %) ^{aB}
	Indeterm.	4 (19,0 %) ^{aA}	3 (10,3 %) ^{aA}	9 (13,6 %) ^{aA}

Letras maiúsculas indicam comparações entre categorias, e as letras minúsculas representam comparações entre grupos. Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes.

Tabela3-Distribuição da média e desvio padrão do peso, altura, PAS e PAD e média e semi-amplitude interquartilica da idade, dos pacientes com placa e sem placa de ateroscleose na aorta.

	Grupo		Teste estatístico
	Com placa (n= 60)	Sem placa (n = 66)	
Peso	67.86 ± 12.5 ^a	71.17 ± 13.6 ^a	1,34 (p > 0,05)
Altura	1.66 ± 0.07 ^a	1.67 ± 0.08 ^a	0.30 (p > 0.05)
Idade	69.00 ± 6.6 ^b	54.50 ± 9.0 ^a	4.97 (p < 0.0001)
PAS	145.8 ± 23.2 ^b	131.4 ± 17.8 ^a	3.79 (p < 0.0005)
PAD	92.4 ± 14.6 ^b	85.8 ± 13.5 ^a	2.53 (p < 0.05)

PAS = Pressão arterial sistólica. PAD = Pressão arterial diastólica (mmHg). As letras indicam comparações entre os grupos; letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes.

Tabela 4 Distribuição da média e desvio padrão do peso, altura, PAS e PAD, e média e semi-amplitude interquartílica da idade, dos pacientes com placa simples, complexa e sem placa de aterosclerose na aorta.

	Grupo			Teste estatístico
	Placa simples (n=21)	Placa complexa (n = 29)	Sem placa (n = 66)	
Peso	68,43 ± 10,6 ^a	67,4 ± 13,8 ^a	71,2 ± 13,6 ^a	0,93 (p > 0,05)
Altura	1,67 ± 0,08 ^a	1,66 ± 0,08 ^a	1,66 ± 0,08 ^a	0,16 (p > 0,05)
Idade	64,0 ± 11,2 ^b	71,0 ± 6,0 ^b	54,5 ± 9,0 ^a	27,17 (p < 0,01)
PAS	144,8 ± 21,6 ^b	146,5 ± 24,7 ^b	131,4 ± 17,8 ^a	7,18 (p < 0,005)
PAD	93,8 ± 15,0 ^b	91,4 ± 14,6 ^b	85,8 ± 13,5 ^a	3,38 (p < 0,05)

PAS = Pressão arterial sistólica. PAD = Pressão arterial diastólica (mmHg). As letras indicam comparações entre os grupos; letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes.

Tabela 5- Distribuição da média e desvio padrão das variáveis estruturais ecocardiográficas dos pacientes com placa e sem placa de aterosclerose na aorta.

	Grupo		Teste estatístico
	Com placa (n = 50)	Sem placa (n = 66)	
Sd	13,86 ± 2,43 ^b	10,63 ± 2,28 ^a	7,32 (p < 0,0001)
PPd	13,56 ± 2,13 ^b	10,51 ± 2,15 ^a	7,58 (p < 0,0001)
PP/VEd	0,31 ± 0,06 ^b	0,23 ± 0,06 ^a	6,91 (p < 0,0001)
MM	299,26 ± 77,96 ^b	221,83 ± 70,51 ^a	5,60 (p < 0,0001)
AE	38,06 ± 6,12 ^a	38,01 ± 6,47 ^a	0,03 (p > 0,05)
VEd	44,30 ± 4,41 ^a	46,38 ± 6,69 ^a	1,90 (p > 0,05)
VEs	27,36 ± 3,83 ^a	29,00 ± 7,07 ^a	1,47 (p > 0,05)
FE	75,58 ± 5,38 ^a	74,50 ± 8,49 ^a	0,72 (p > 0,05)
ΔD%	38,30 ± 4,40 ^a	37,95 ± 6,54 ^a	0,32 (p > 0,05)

Sd = Espessura do septo interventricular; PPd = espessura da parede posterior do VE na diástole (mm); PP/VEd = Espessura relativa da parede posterior do VE; MM = Massa ventricular esquerda (gramas); AE = diâmetro do átrio esquerdo em mm; VEd = diâmetro diastólico do VE; VEs = Diâmetro sistólico do VE (mm); FE = Fração de ejeção do VE; ΔD % = Porcentagem de encurtamento sistólico do VE. As letras indicam comparações entre os grupos; letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes.

Tabela 6- Distribuição da média e desvio padrão das variáveis estruturais ecocardiográficas dos pacientes com placa simples, complexa e sem placa de aterosclerose na aorta.

	Grupo			Teste estatístico
	Placa simples (n = 21)	Placa complexa (n = 29)	Sem placa (n = 66)	
SIV	13,48 ± 1,80 ^b	14,14 ± 2,79 ^b	10,63 ± 2,84 ^a	27,25 (p<0,0001)
PP	13,28 ± 1,74 ^b	13,77 ± 2,38 ^b	10,52 ± 2,15 ^a	28,95 (p<0,0001)
PP/VEd	0,30 ± 0,05 ^b	0,32 ± 0,06 ^b	0,23 ± 0,06 ^a	24,45 (p<0,0001)
MM	287,90 ± 61,63 ^b	307,48 ± 88,08 ^b	221,83 ± 70,51 ^a	16,06 (p<0,0001)
AE	37,66 ± 6,99 ^a	38,34 ± 5,52 ^a	38,01 ± 6,47 ^a	0,07 (p>0,05)
VEd	44,57 ± 4,50 ^a	44,10 ± 4,42 ^a	46,38 ± 6,69 ^a	1,84 (p>0,05)
VEs	28,00 ± 3,88 ^a	26,89 ± 3,83 ^a	29,00 ± 0,08 ^a	1,30 (p>0,05)
FE	74,09 ± 5,54 ^a	76,85 ± 5,09 ^a	74,50 ± 9,49 ^a	0,89 (p>0,05)
ΔD%	37,66 ± 4,35 ^a	38,76 ± 4,46 ^a	37,95 ± 6,54 ^a	0,27 (p>0,05)

SIV = Espessura do septo interventricular; PP = espessura da parede posterior do VE na diástole (mm); PP/VEd = Relação da espessura da parede posterior pelo diâmetro diastólico do VE; MM = Massa miocárdica (gramas); AE = diâmetro do átrio esquerdo em mm; VEd = diâmetro diastólico do VE; VEs = Diâmetro sistólico do VE (mm); FE = Fração de ejeção do VE; ΔD % = Porcentagem de encurtamento do VE. As letras indicam comparações entre os grupos; letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes.

Tabela 7-Distribuição da média e desvio padrão (para E/A e SSP, mediana e semi-amplitude interquartilica) das variáveis funcionais ecocardiográficas e índices de função diastólica do VE dos pacientes com placa e sem placa de aterosclerose.

	Grupo		Teste estatístico
	Com placa (n = 50)	Sem placa (n = 66)	
DC	5,26 ± 0,80 ^a	5,10 ± 0,75 ^a	1,05 (p > 0,05)
VS	76,34 ± 12,15 ^a	75,73 ± 13,20 ^a	0,25 (p > 0,05)
VS/PP	16,65 ± 6,66 ^a	18,07 ± 5,58 ^a	1,21 (p > 0,05)
TRIV	144,20 ± 24,17 ^b	114,51 ± 34,34 ^a	5,21 (p < 0,0001)
TDE	285,62 ± 60,72 ^b	258,51 ± 66,27 ^a	2,27 (p < 0,05)
E/A	0,63 ± 0,11 ^a	0,77 ± 0,29 ^b	3,73 (p < 0,0005)
SSP	33,50 ± 9,17 ^a	35,50 ± 9,07 ^a	2,22 (p < 0,05)

DC = Débito cardíaco (l/mto); VS = Volume sistólico (ml); VS/PP = Índice de complacência arterial; TRIV = Tempo de relaxamento isovolumétrico ; TDE = Tempo de desaceleração da onda E do fluxograma mitral (ms); E/A = Relação entre o pico da onda E e A do fluxograma mitral; SSP = Estresse sistólico parietal final do VE (g/cm²). As letras indicam comparações entre os grupos; letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes.

Tabela 8-Distribuição da média e desvio padrão (para E/A e SSP, mediana e semi-amplitude interquartílica) das variáveis funcionais ecocardiográficas dos pacientes com placa simples, complexa e sem placa de aterosclerose na aorta.

	Grupo			Teste estatístico
	Placa simples (n = 21)	Placa complexa (n = 29)	Sem placa (n = 66)	
DC	5,38 ± 0,93 ^a	5,16 ± 0,70 ^a	5,10 ± 0,75 ^a	1,06 (p > 0,05)
VS	76,09 ± 12,78 ^a	76,52 ± 11,89 ^a	75,73 ± 13,20 ^a	0,04 (p > 0,05)
VS/PP	16,77 ± 6,10 ^a	16,56 ± 7,14 ^a	18,03 ± 5,58 ^a	0,74 (p > 0,05)
TRIV	143,33 ± 25,95 ^b	144,83 ± 23,24 ^b	114,51 ± 34,34 ^a	13,47 (p < 0,0001)
TDE	280,00 ± 55,77 ^a	289,69 ± 64,74 ^a	258,51 ± 66,27 ^a	2,68 (p > 0,05)
E/A	0,64 ± 0,13 ^a	0,62 ± 0,11 ^a	0,76 ± 0,29 ^b	14,55 (p < 0,01)
SSP	34,40 ± 7,02 ^{ab}	31,20 ± 9,72 ^a	35,50 ± 9,07 ^b	6,17 (p < 0,05)

DC = Débito cardíaco (l/mto); VS = Volume sistólico (ml); VS/PP = Índice de complacência arterial; TRIV = Tempo de relaxamento isovolumétrico; TDE =Tempo de desaceleração da onda E do fluxograma mitral (ms); E/A = Relação entre o pico da onda E e A do fluxograma mitral; SSP = Estresse sistólico parietal final do VE (g/cm²). As letras indicam comparações entre os grupos; letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes.

Tabela 9-Distribuição da mediana e semi-amplitude interquartilica dos níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas), em mg/dL, dos grupos de pacientes sem placa e com placa, e dos sub-grupos com placa complexa e simples de ateroscleose na aorta.

		Nível de PCRas	Análise estatística
Grupo	Sem placa (n = 66)	0,40 ± 0,27 ^a	2,78 (p < 0,01)
	Com placa (n = 50)	0,85 ± 0,25 ^b	
Sub-grupo	Placa complexa (n = 29)	1,10 ± 1,05 ^a	1,80 (p > 0,05)
	Placa simples (n = 21)	0,80 ± 1,87 ^a	

As letras indicam comparações entre os grupos e sub-grupos; letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes.

Tabela 10- Distribuição da frequência de níveis elevados de PCRas em mg/dL, nos grupos de pacientes sem placa e com placa, e nos sub-grupos com placa complexa e simples de aterosclerose na aorta.

		PCRas	
		Normal	Elevada
Grupo	Sem placa (n = 66)	25 (37,9%) ^{aB}	41 (62,1%) ^{aA}
	Com placa (n = 50)	10 (20,0%) ^{bB}	40 (80,0%) ^{bA}
Sub-grupo	Placa complexa (n = 29)	02(06,9%) ^{bB}	27(93,1%) ^{aA}
	Placa simples (n = 21)	08(30,1%) ^{aB}	13(69,9%) ^{bA}

As letras maiúsculas indicam comparações entre categorias, e as letras minúsculas representam comparações entre os grupos e sub-grupos. Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes.

Tabela 11- Resultados do ajuste de modelo logístico multivariado sem efeito da idade.

	OR	IC _{95%}	Valor p
HVE	14,66	(3,24 - 38,13)	< 0,0001
>PCRas	1,406	(0,48 - 7,75)	0,5433

OR = Odds Ratio , IC_{95%} = Intervalo de confiança para OR de 95%, HVE = Hipertrofia ventricular esquerda presente, >PCRas = Proteína C reativa de alta sensibilidade elevada.

Tabela 12- Resultados do ajuste de modelo logístico multivariado com as co-variáveis ajustadas para os pacientes com idade < 60 anos.

	OR	IC _{95%}	Valor p
HVE	11,11	(3,24 - 38,13)	0,0002
>PCRas	1,94	(0,48 - 7,75)	0,2513

OR = Odds Ratio , IC_{95%} = Intervalo de confiança para OR de 95%, HVE = Hipertrofia ventricular esquerda presente, >PCRas = Proteína C reativa de alta sensibilidade elevada.

Tabela 13- Resultados do ajuste de modelo logístico multivariado com as co-variáveis ajustadas para os pacientes com idade ≥ 60 anos.

	OR	IC _{95%}	Valor p
HVE	19,35	(6,65 - 56,34)	<0,0001
>PCRas	1,214	(0,58 - 4,71)	0,7417

OR = Odds Ratio , IC_{95%} = Intervalo de confiança para OR de 95%, HVE = Hipertrofia ventricular esquerda presente, >PCRas = Proteína C reativa de alta sensibilidade elevada

Tabela 14- Resultados do ajuste de modelo logístico multivariado sem efeito da idade.

	OR	IC _{95%}	Valor p
>PCRas	2,44	(1,04 - 5,72)	0,0405

OR = Odds Ratio, IC_{95%} = Intervalo de confiança para OR de 95%, >PCRas = Proteína C reativa de alta sensibilidade elevada.

4.2- GRÁFICOS

Figura 1 - Porcentagens de pacientes com hipertrofia ventricular esquerda (HVE) nos grupos com placa e sem placa de aterosclerose na aorta.

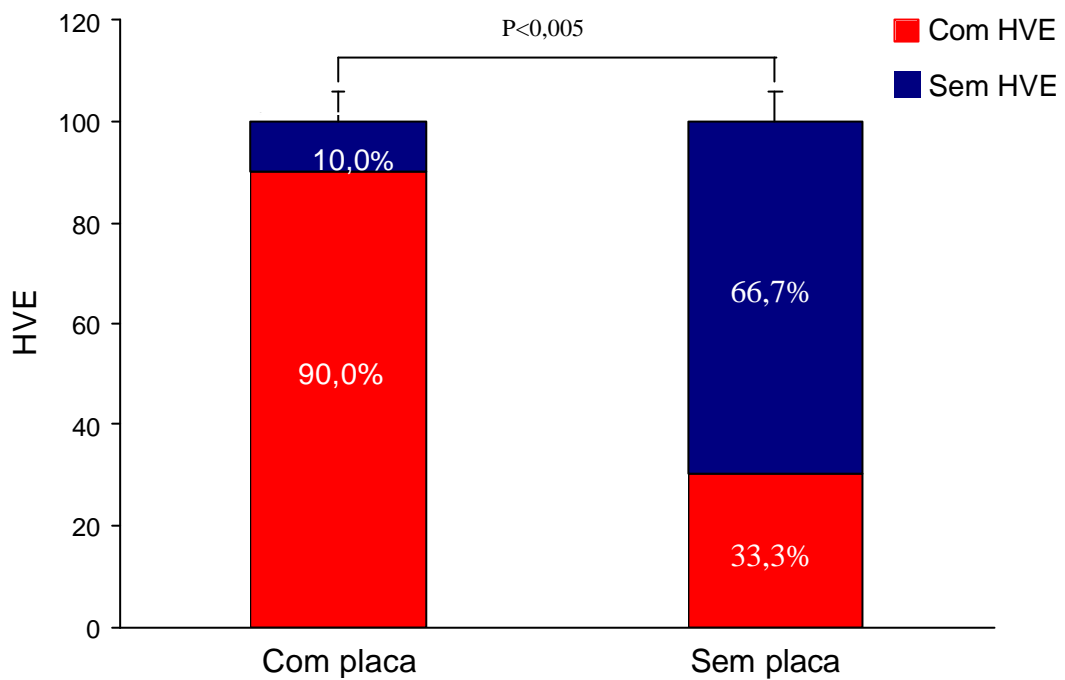


Gráfico de barras, indicando a incidência (%) de HVE nos dois grupos de pacientes. A HVE esteve presente em 90% dos pacientes com placa e em apenas 30,3 % dos pacientes sem placa.

Figura 2 – Médias da massa do ventrículo esquerdo (VE) nos dois grupos de pacientes .

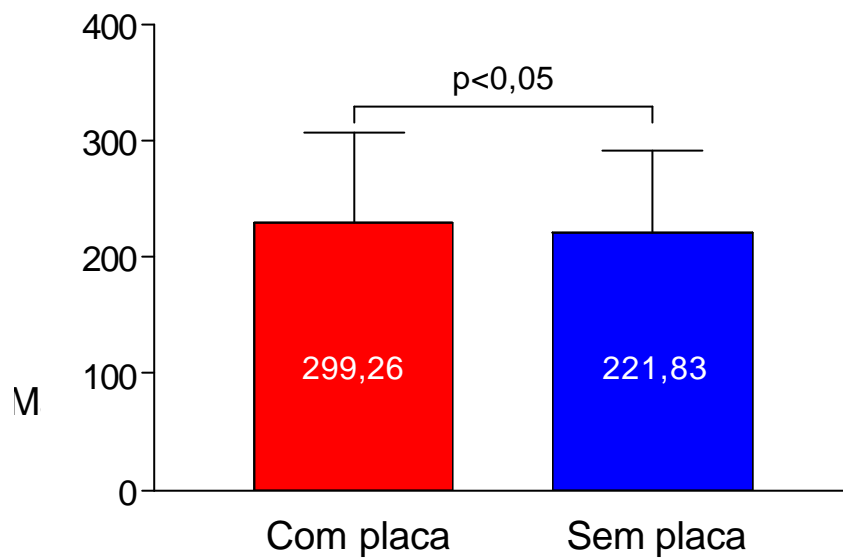


Gráfico de barras, indicando que a média das massas do VE foi estatisticamente maior no grupo de pacientes com placa do que no grupo sem placa.

Gráfico 3 - Médias da espessura relativa da parede posterior do ventrículo esquerdo (VE) nos dois grupos de pacientes.

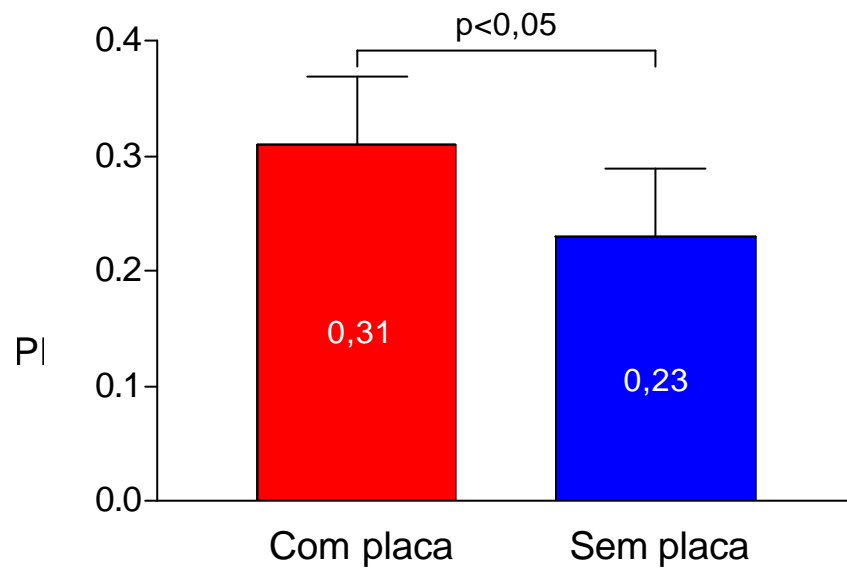


Gráfico de barras, indicando que a média da espessura relativa da parede posterior do VE foi estatisticamente maior no grupo de pacientes com placa do que no grupo sem placa.

Figura 4 – Medianas da relação E/A do fluxograma mitral nos dois grupos de pacientes.

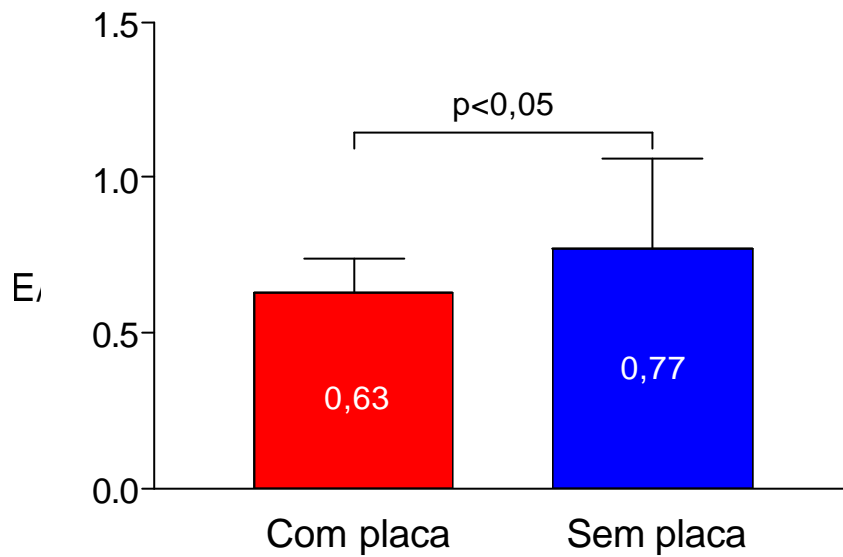


Gráfico de barras, indicando que a mediana da relação E/A do fluxograma mitral foi estatisticamente menor (maior comprometimento da função diastólica do VE) no grupo de pacientes com placa do que no grupo sem placa.

Figura 5 – Médias do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) do VE nos dois grupos de pacientes.

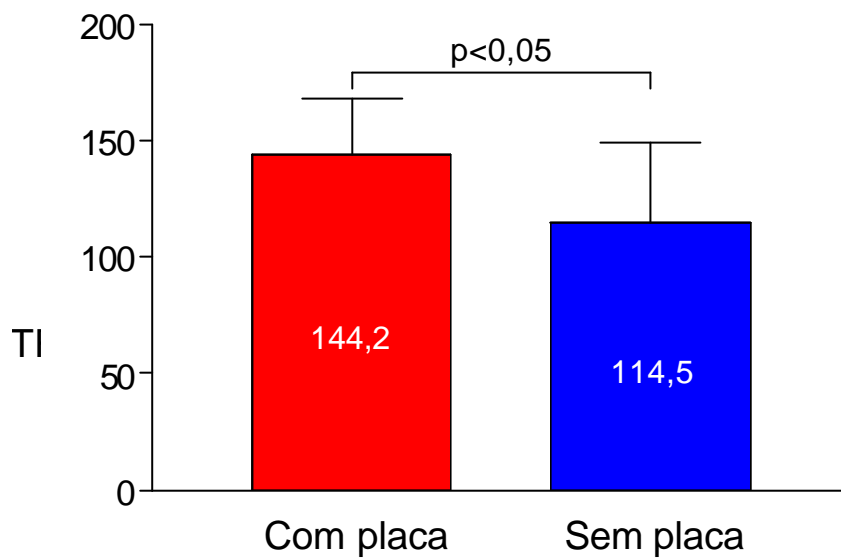


Gráfico de barras, indicando que a média do TRIV foi estatisticamente maior (maior comprometimento da função diastólica do VE) no grupo de pacientes com placa do que no grupo sem placa.

Figura 6 – Médias do tempo de desaceleração da onda E (TDE) do fluxograma mitral nos dois grupos de pacientes.

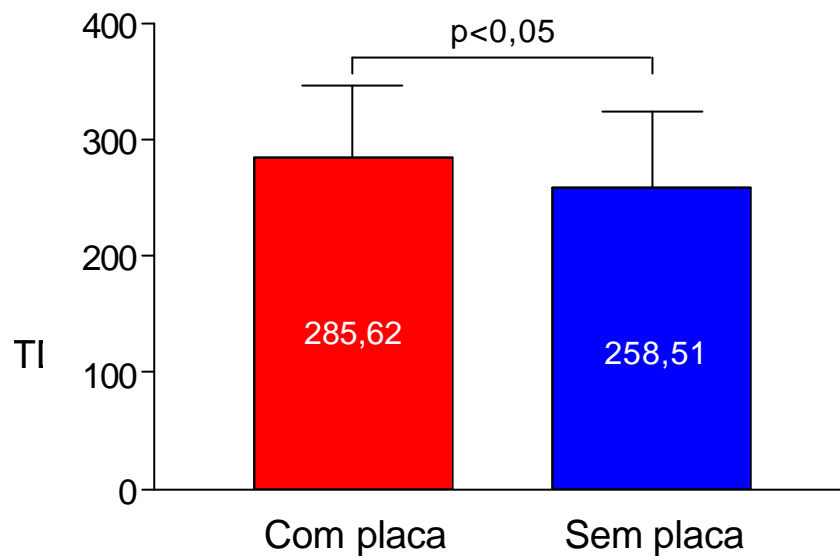


Gráfico de barras, indicando que a média do TDE (ms) foi estatisticamente maior (maior comprometimento da função diastólica do VE) no grupo de pacientes com placa do que no grupo sem placa.

Gráfico 7 - Medianas dos níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas) nos dois grupos de pacientes.

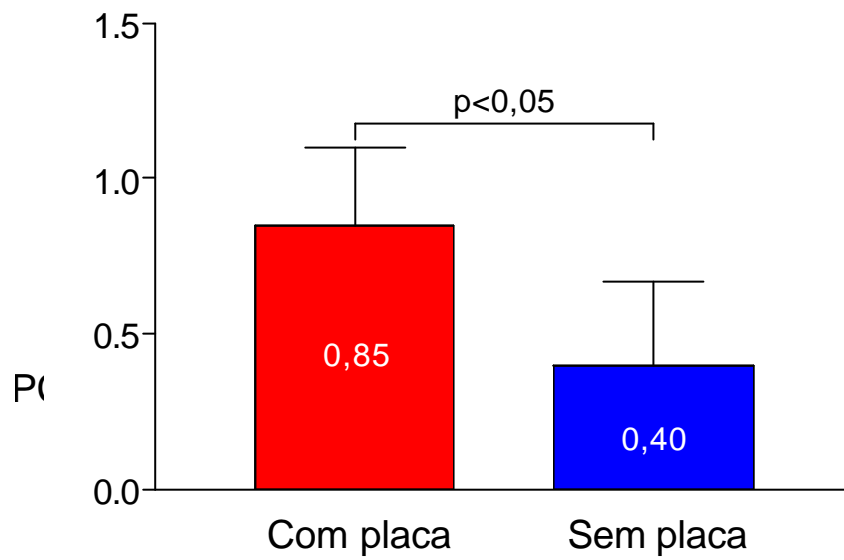


Gráfico de barras, indicando que a mediana dos níveis de PCRas foi estatisticamente maior no grupo de pacientes com placa do que no grupo sem placa.

Gráfico 8 - Porcentagens de pacientes com níveis elevados de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas) nos dois grupos de pacientes.

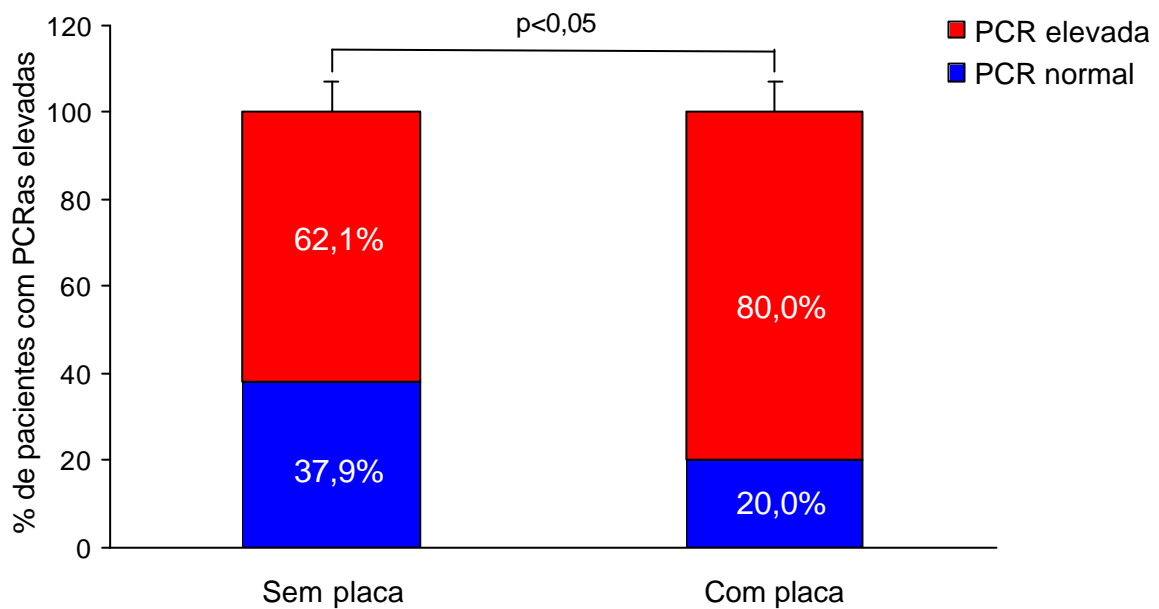


Gráfico de barras, indicando a incidência da (%) de pacientes com níveis elevados de PCRas nos dois grupos. No grupo sem placa 37,9% apresentaram PCRas normal e 62,1% elevada, já no grupo com placa 20,0% apresentaram níveis normais de PCRas e 80,0% níveis elevados.

Gráfico 9 - Porcentagens de pacientes com níveis elevados de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas) nos dois sub-grupos de pacientes com placa.

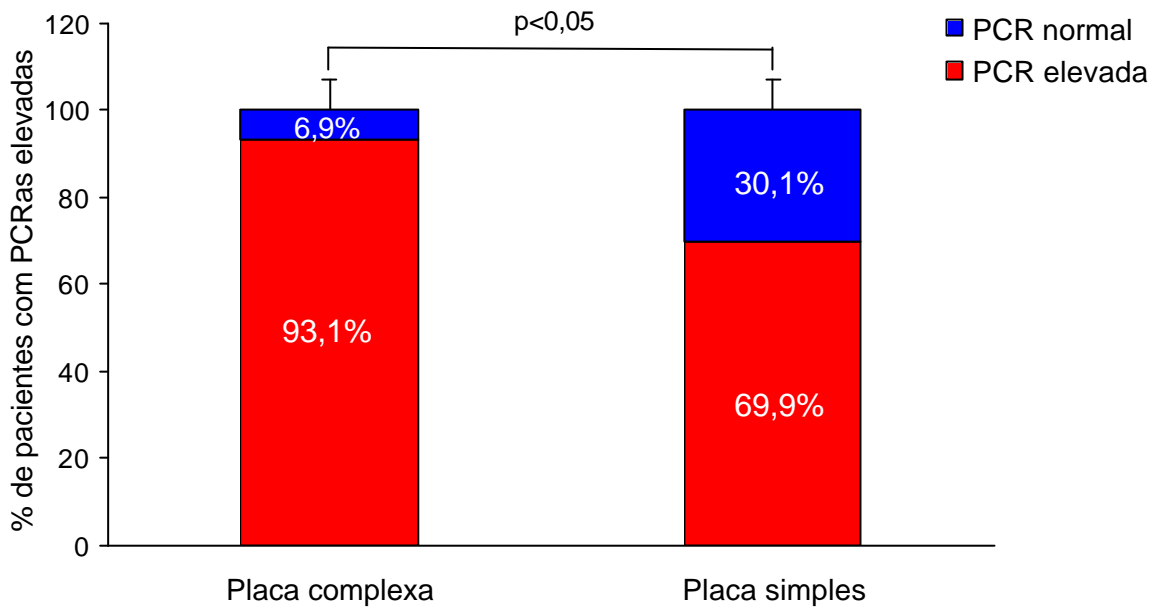
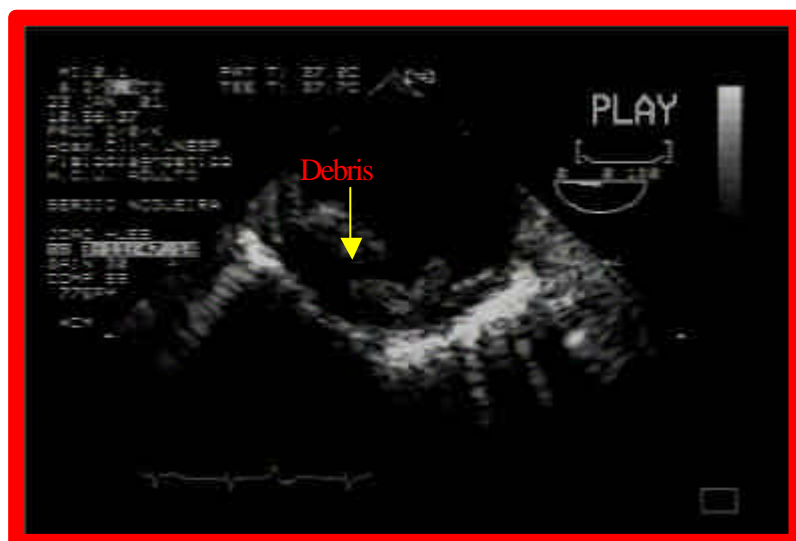
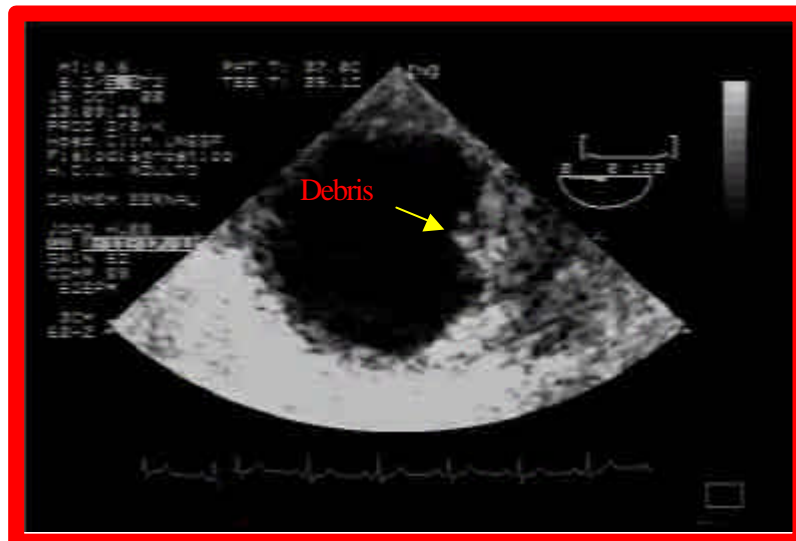
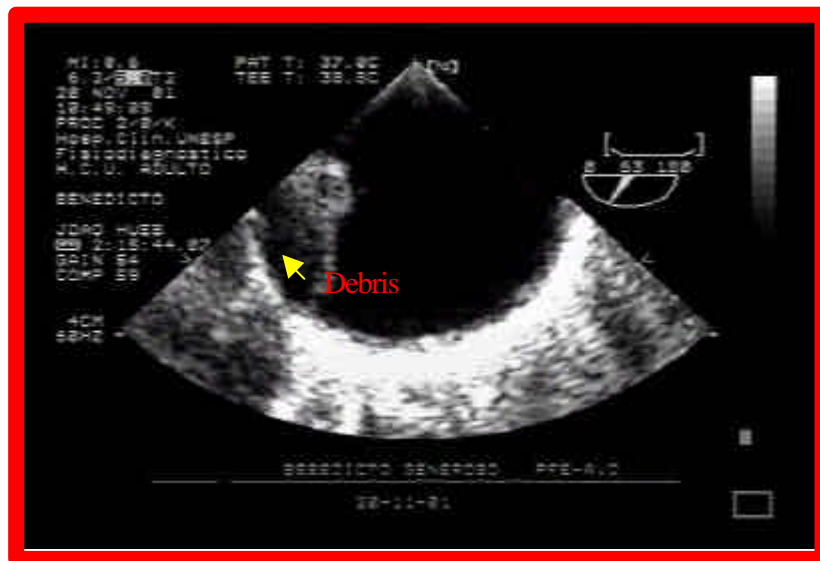
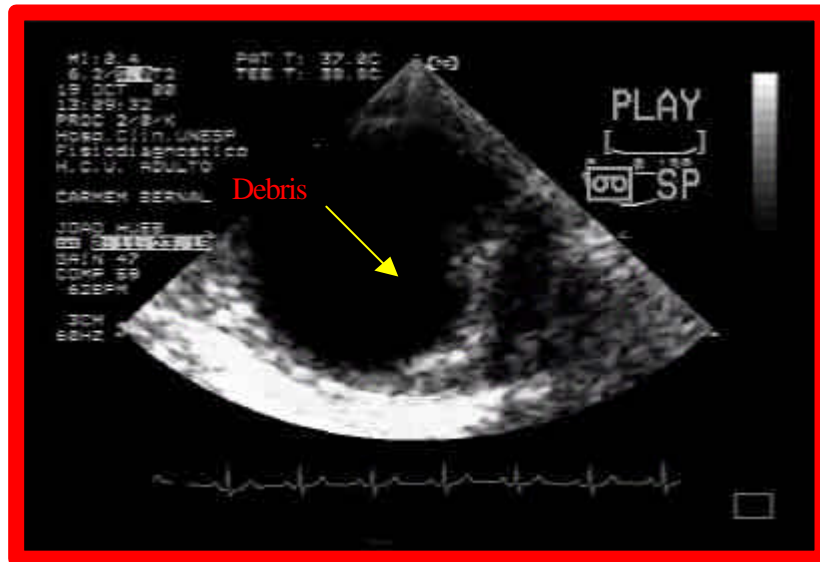


Gráfico de barras, indicando a incidência da porcentagem de pacientes com níveis elevados de PCRas nos subgrupos com placa complexa e simples. No sub-grupo com placa complexa, 93,1% dos pacientes tinham níveis elevados de PCRas e 6,9% níveis normais. No sub-grupo com placa simples 69,9% tinham níveis elevados de PCRas e 30,1% níveis normais.

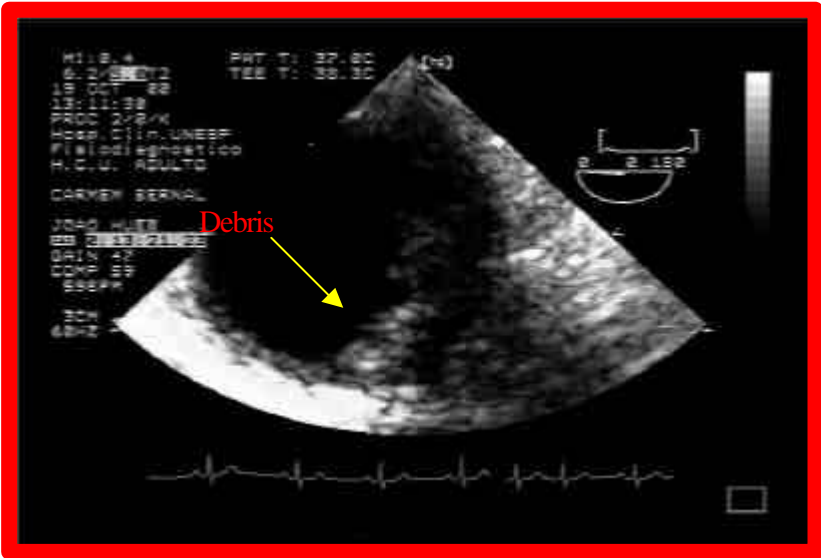
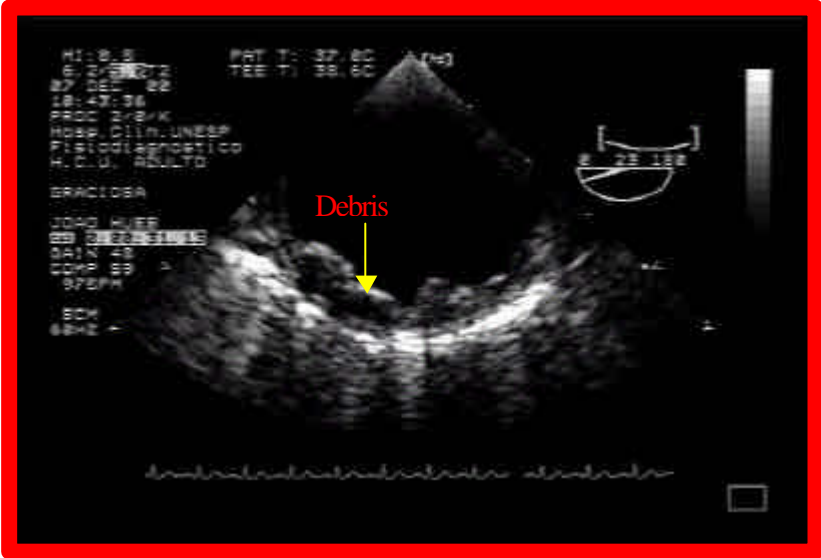
CORTES TRANSVERSOS DA AORTA



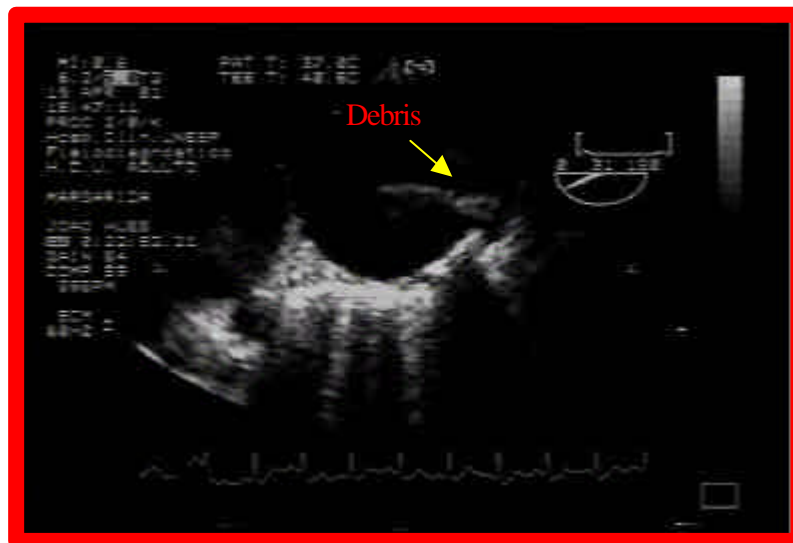
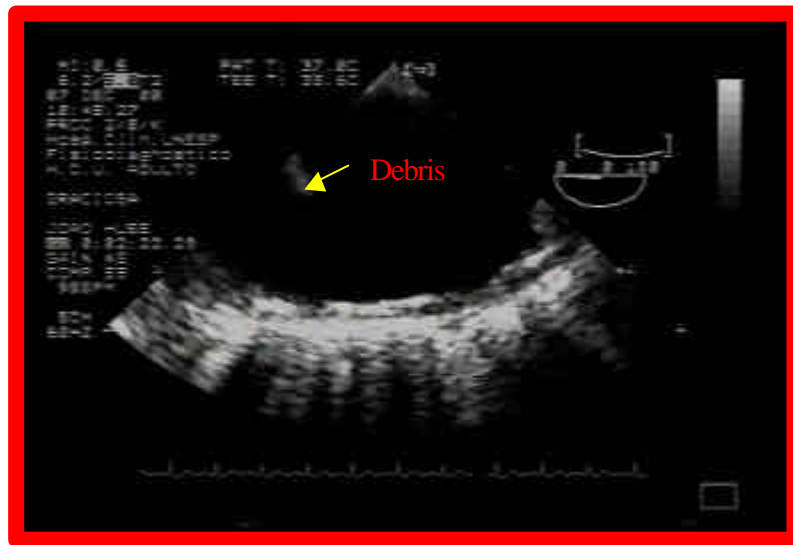
CORTES TRANSVERSOS DA AORTA



CORTES TRASVERSOS DA AORTA



CORTES TRANSVERSOS DA AORTA



5-DISSCUSSÃO

5-DISCUSSÃO

O presente estudo analisou a associação de placa de aterosclerose em aorta torácica, de pacientes acometidos por evento cérebro-vascular, com aspectos epidemiológicos dos pacientes, alterações ecocardiográficas e níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade.

Foram avaliados 116 pacientes, todos acometidos por acidente vascular cerebral (AVC) e ataque isquêmico transitório (AIT), 79 do sexo masculino e 37 do sexo feminino. Em nossa casuística, houve nítido predomínio de pacientes do sexo masculino. A literatura não é totalmente concordante em relação à distribuição do sexo entre os pacientes acometidos por AVC. A maioria dos estudos⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾ mostram uma incidência semelhante nos dois sexos. Em um estudo⁽⁶⁹⁾, foi relatada predominância de pacientes do sexo masculino, principalmente quando a faixa etária analisada se encontrava abaixo de 65 anos, o que estaria em acordo com nossos resultados, tendo em vista que a maioria dos nossos pacientes se encontravam com idade inferior a 65 anos no momento do estudo.

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os sexos quanto à presença de placa de aterosclerose. Sabe-se que as mulheres apresentam evolução mais lenta da aterosclerose, devido ao fator protetor dos estrogênios^(65,70). No entanto, após a menopausa, a doença evolui de

forma semelhante em ambos os sexos. Em nossa casuística, a maioria das mulheres estavam no período pós menopausa, com média de idade de $62,48 \pm 14,9$ anos.

A média de idade foi estatisticamente maior no grupo de pacientes com placa do que no grupo sem placa. Esses achados estão de acordo com estudos que mostram aumento das doenças ateroscleróticas com o envelhecimento^(71,72), podendo estar associado à disfunção endotelial progressiva⁽⁷³⁾.

Na amostra estudada, houve predomínio de pacientes com história de hipertensão arterial. Esses achados são concordantes com a maioria dos estudos que mostram associação entre hipertensão e AVC^(74,75). A hipertensão arterial, por causar disfunção endotelial, contribui de maneira importante para o aparecimento de aterosclerose^(71,76), principal causa de AVC isquêmico. A observação de que pacientes sem história de hipertensão apresentaram maior prevalência de aorta livre de placas de aterosclerose, e a constatação de níveis pressóricos mais elevados no grupo com placa, estão de acordo com esse conceito. No entanto, foi interessante o resultado de que, dentre os pacientes com antecedentes de hipertensão arterial, a proporção de indivíduos com placa foi semelhante à proporção de indivíduos sem placa. É possível que grande parte dos pacientes com história de hipertensão arterial e aorta livre de placas

apresentassem aterosclerose na circulação cerebral e que esta tenha sido o fator determinante do evento cérebro-vascular.

Em nossa casuística, a maioria dos pacientes ou seus familiares negaram diabetes ou dislipidemia e, dentre aqueles, houve predominância de pacientes sem placa de aterosclerose na aorta. Dentre os pacientes com história pregressa positiva, a distribuição da presença e ausência de placa de aterosclerose foi estatisticamente uniforme. Por não ter havido predominância de pacientes com placa entre aqueles com história pregressa positiva, esses resultados, a princípio, não estariam plenamente de acordo com o conceito bem estabelecido sobre associação entre dislipidemia e diabetes mellitus com doença aterosclerótica. Mas, por outro lado, nos pacientes sem história prévia de dislipidemia e diabetes, a presença de placa foi estatisticamente menor. Um aspecto a ser considerado é que o protocolo de estudo não incluiu as dosagens bioquímicas de glicose e lípidos séricos, o que, de certa forma, limitou a possibilidade de uma discussão mais conclusiva sobre esse aspecto.

A maioria de nossos pacientes eram da raça branca. Outrossim, alguns estudos têm mostrado alta prevalência de AVC em populações negras^(77,78). A razão do pequeno número de pacientes da raça negra, na amostra estudada, poderia prender-se ao fato de que a população regional é constituída, predominantemente, de pessoas da raça branca. A

distribuição dos pacientes com placa e sem placa nas duas raças foi uniforme.

A análise do lado acometido do corpo, relacionado, portanto, com o hemisfério cerebral contra-lateral afetado, mostrou que, na categoria com acometimento do hemisfério cerebral esquerdo, a distribuição de pacientes com placa e sem placa de aterosclerose, na aorta torácica, foi uniforme. Ao contrário, na categoria em que o hemisfério cerebral afetado foi o direito, houve predomínio de pacientes sem placa e, no grupo com placa, o hemisfério cerebral mais acometido foi o esquerdo. Uma provável explicação para essa diferença é a distribuição anatômica dos debris, que se localizam, com mais frequência, na porção mais distal do arco aórtico⁽³⁰⁾. Desta forma, o território carotídeo esquerdo seria o mais afetado pelos fenômenos aortoembólicos. Possivelmente, essa etiologia seria predominante nos pacientes com placa de aterosclerose na aorta torácica e acometimento do hemisfério cerebral esquerdo. A distribuição do fluxo sanguíneo na aorta também poderia ser responsável pela localização dos sintomas. Tunick et al⁽³⁰⁾ observaram, em 43 episódios de embolia, que somente 8 (18%) comprometiam o lado direito do cérebro, e 31 (72%), o lado esquerdo. Esses achados também reforçam a importância dos eventos aortoembólicos na gênese do AVC.

As variáveis ecocardiográficas que indicam hipertrofia ventricular

esquerda - espessura do septo interventricular e da parede posterior do VE, espessura relativa da parede posterior do VE e massa ventricular esquerda - mostram valores médios maiores no grupo com placa do que no grupo sem placa. Foi também analisada a relação do número de pacientes com hipertrofia ventricular esquerda (HVE), definida pela presença de espessura do septo e da parede posterior do VE, maior que 11 mm, com placa de aterosclerose em aorta torácica. Dos pacientes com placa, 90% apresentavam HVE, enquanto, sem placa, somente 33,3%. Dessa forma, pôde-se observar uma nítida relação de HVE com placa de aterosclerose em aorta torácica. Verdecchia et al⁽⁷⁹⁾ avaliaram prospectivamente um grupo de 2363 pacientes com hipertensão arterial. Observaram que a maioria dos pacientes acometidos por AVC, no período de 5 anos, era portadora de hipertrofia ventricular esquerda, detectada por meio do eletrocardiograma e do ecocardiograma. Selvetella et al⁽⁸⁰⁾ mostraram associação entre hipertrofia ventricular esquerda, detectada pelo ecocardiograma e pelo eletrocardiograma, e lesão cerebral isquêmica, diagnosticada por meio de ressonância eletromagnética, em pacientes assintomáticos, portadores de hipertensão arterial. Di Túlio et al⁽⁸¹⁾ avaliaram 431 pacientes com AVC isquêmico, por meio do ecocardiograma, e compararam com um grupo controle. Os autores descreveram maior incidência de hipertrofia ventricular esquerda no

grupo de pacientes com AVC do que no grupo controle. Esse conjunto de informações reforça nossos resultados, indicando a associação de doença cérebro-vascular com hipertrofia ventricular esquerda.

Enquanto o mecanismo exato da associação entre hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e placa de aterosclerose em aorta torácica não é definido, várias possibilidades fisiopatológicas podem ser aventadas. Um raciocínio, que nos leva a um entendimento mais claro, é o conhecimento de que não só os fatores hemodinâmicos são importantes para o desenvolvimento da HVE, mas também os fatores humorais, como angiotensina II e noradrenalina, que, por si sós, são determinantes de HVE⁽⁴⁵⁾. A angiotensina II, juntamente com a endotelina, participariam da gênese da hipertrofia miocárdica, agindo em receptores da membrana celular, ativando proteínas intracelulares. Estas fariam parte de um processo complexo de sinalização para o núcleo onde seriam elaborados os códigos para síntese de proteínas pelo miócito⁽⁴⁷⁾. Por outro lado, a angiotensina II, além de ter um papel importante no remodelamento ventricular esquerdo⁽⁴⁴⁻⁴⁸⁾, participa ativamente da aterogênese⁽³⁶⁻⁴³⁾. Sabe-se que os monócitos circulantes contendo enzima de conversão da angiotensina (ECA), poderiam penetrar na parede vascular, através de lesões endoteliais, transformando-se em células espumosas, contendo ECA, o que provocaria síntese local de angiotensina II. Na parede

vascular, a angiotensina II estimularia a produção de fatores de crescimento, de citocinas e de LDL oxidado, contribuindo para a formação e instabilidade da placa de aterosclerose⁽³⁷⁾. Vale a pena enfatizar que a angiotensina II também apresenta alguns outros efeitos importantes na aterogênese, tais como aumento do estresse oxidativo na parede dos vasos, da liberação de endotelina e da degradação do óxido nítrico e desacoplamento do óxido nítrico-sintase⁽⁴³⁾.

Uma comprovação importante da relação de HVE com aterosclerose foi observada no estudo do polimorfismo genético DD, ID e II, em que o genótipo DD está associado a níveis mais elevados de ECA, a HVE e a aterosclerose^(41,47,48,50). Esse mecanismo fisiopatológico torna bastante evidente a relação entre aterogênese e remodelamento cardíaco, justificando a associação, encontrada neste estudo, entre placa de aterosclerose em aorta e hipertrofia ventricular esquerda.

As outras variáveis ecocardiográficas, como diâmetros do átrio esquerdo e ventrículo esquerdo, assim como os índices de função sistólica do VE, fração de ejeção e porcentagem de encurtamento sistólico, além de débito cardíaco e volume sistólico, não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos com placa e sem placa. Esses dados sugerem ausência de relação entre presença de placa aterosclerótica em aorta torácica e função sistólica ventricular esquerda.

É importante ressaltar que, na casuística estudada, os valores médios de dimensão de câmaras cardíacas e de função sistólica ventricular se encontravam dentro dos limites considerados normais. Sabe-se que a placa de aterosclerose em aorta pode estar associada à doença arterial coronária⁽¹⁴⁾, podendo causar miocardiopatia isquêmica. Fosse essa condição relevante na presente casuística, seria esperado o encontro de discinesias regionais, aumento das dimensões das cavidades cardíacas e alterações dos índices de função sistólica do VE, no grupo com placa de aterosclerose. Por outro lado, enquanto nossos resultados não permitem excluir o diagnóstico de doença arterial coronariana, há que se considerar que os objetivos deste estudo não incluíram a avaliação desse aspecto da doença aterosclerótica.

O índice de complacência arterial foi semelhante nos dois grupos estudados. No grupo com placa, devido à doença arterial aterosclerótica, que geralmente acomete todo o aparelho cardiocirculatório, esperar-se-iam valores menores dessa variável. É possível que o número de pacientes estudados não tenha sido suficiente para evidenciar diferenças, estatisticamente significantes, entre as médias desse índice nos dois grupos.

O estresse sistólico parietal final do VE, calculado segundo a fórmula matemática utilizada, é referido como tendo valor de $52 \text{ g/cm}^2 \pm$

7,9 em indivíduos adultos normais⁽⁸²⁾, maior do que o valor médio encontrado em nossa casuística. Sugishita et al⁽⁵⁹⁾ mostraram que hipertrofia ventricular esquerda, acompanhada de estresse sistólico parietal final baixo ou subnormal, não regrediu com uso de drogas antihipertensivas. Esse tipo de hipertrofia, denominada inapropriada, seria predominantemente causada por mecanismos humorais. Por outro lado, nos casos de estresse sistólico parietal normal, a hipertrofia seria apropriada e haveria reversão da mesma, com a redução da pressão arterial. Nesses casos, a hipertrofia seria mais dependente da carga mecânica e pouco dependente dos mecanismos humorais. Sabendo-se que um dos principais agentes humorais, causadores de hipertrofia ventricular esquerda, é a angiotensina II, também participante da aterogênese, seria de se esperar a associação entre placa de aterosclerose na aorta e hipertrofia inapropriada, com estresse sistólico parietal subnormal. No entanto, os valores médios do estresse sistólico parietal, nos grupos com placa e sem placa, foram estatisticamente semelhantes e em níveis considerados subnormais. Nossos resultados não permitem conclusão sobre esse aspecto fisiopatológico da remodelação ventricular, que envolve mecanismos multifatoriais extremamente complexos. Além disso, há que se considerar a ausência de um grupo controle, composto por indivíduos normais, para certificar se os valores observados em nossa

casuística são, de fato, sub-normais.

Os índices de função diastólica do VE - relação E/A e tempo de desaceleração da onda do fluxograma mitral, e tempo de relaxamento isovolumétrico do VE - mostraram-se estatisticamente mais alterados no grupo com placa do que no grupo sem placa. Esses dados indicam um maior comprometimento da função diastólica nos pacientes do grupo com placa do que no grupo sem placa. Tal diferença era esperada, tendo em vista a maior hipertrofia miocárdica naqueles indivíduos. A hipertrofia ventricular esquerda, na maioria das vezes, vem acompanhada de outras alterações anatômicas que comprometem a função do músculo. Por exemplo, há aumento da matriz colágena intersticial e conseqüente disfunção diastólica^(84,84). Além disso, fibrose miocárdica está intimamente relacionada com a angiotensina II e aldosterona^(50,85). Portanto, a associação de placa de aterosclerose na aorta, com disfunção diastólica do VE, pode ter como mecanismo subjacente, fatores que extrapolam a presença de hipertrofia miocárdica.

Vários estudos têm mostrado associação de níveis elevados de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas) com doença aterosclerótica^(34,35,60). Nos pacientes estudados na presente casuística, a média dos valores de PCRas foi maior no grupo com placa do que no grupo sem placa (0,85 vs 0,40 md/dL). Considerando como nível de

PCRas normal o valor ≤ 3 mg/dL⁽⁶¹⁾ verificamos que em nossa casuística de 116 pacientes, 81 (69,8%) apresentaram PCRas com níveis elevados. Dentre os pacientes com placa, somente 20% apresentaram PCRas normal, enquanto 37,9% dos pacientes sem placa apresentaram níveis normais dessa proteína. Embora a maioria dos pacientes estudados apresentassem níveis elevados de PCRas, esse achado foi significativamente mais consistente no grupo com placa. Van der Meer et al⁽⁸⁶⁾ mostraram relação da progressão da aterosclerose em carótidas e ilíacas, com níveis elevados de PCRas. Esses dados são concordantes com nossos achados que identificaram relação de placa de aterosclerose em aorta com níveis elevados de PCRas. Arenillas et al⁽⁸⁷⁾ estudando pacientes que tiveram ataque isquêmico transitório e lesões oclusivas de artérias intracranianas, detectadas pela angiografia, observaram que os pacientes com níveis elevados de PCRas apresentaram maior reincidência do evento cérebro-vascular. Essa relação de PCRas elevada com aterosclerose de artérias intracranianas poderia explicar a grande incidência de níveis elevados dessa proteína, inclusive no grupo sem placa. Embora esses pacientes não apresentassem placa de aterosclerose na aorta, eles haviam sido acometidos por acidente vascular cerebral (AVC), sugerindo aterosclerose de artérias intracranianas, que também estaria associada a elevação dos níveis de PCRas .

As variáveis que mostraram relação com a presença de placa de aterosclerose na aorta torácica foram: idade, hipertensão arterial, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e níveis elevados de proteína C reativa de alta sensibilidade. Curiosamente, a maioria das variáveis não apresentou relação com a característica das placas. Quando o grupo com placa foi dividido em dois subgrupos, um com placas simples (com menos de 5 mm de espessura) e outro com placas complexas (com mais de 5 mm de espessura), a distribuição das variáveis foi igual nos dois subgrupos, à exceção da incidência de níveis elevados de PCRas. Nesse caso, houve maior frequência de valores elevados de PCRas no subgrupo com placa complexa do que no sub-grupo com placa simples. Esses resultados poderiam sugerir que as características das placas de aterosclerose em aorta não guardam relação com alguns fatores determinantes de aterosclerose. É possível que isto se deva ao aspecto morfológico dinâmico das placas, que se modificam em um curto espaço de tempo, passando de simples para complexa e vice-versa⁽²³⁾. Já em relação à PCRas, por refletir o estado inflamatório em um determinado momento, seria possível que ela se elevasse mais quando a placa fosse complexa e menos quando a placa passasse da condição de complexa para simples.

Com ajuste de modelo logístico multivariado, observamos que os pacientes acometidos por AVC ou AIT, e com níveis elevados de PCRas, têm risco, aproximadamente, 2 vezes maior de apresentar placa de aterosclerose na aorta do que pacientes com níveis normais dessa proteína. Na presença de HVE, os pacientes passam a ter, aproximadamente, 15 vezes mais risco de apresentar placa, quando comparados com os pacientes sem HVE. Também se evidenciou que, na presença de HVE, níveis elevados de PCRas não apresentam maior risco de presença de placa de aterosclerose em aorta torácica.

Quando o modelo foi ajustado apenas para os pacientes com idade inferior a 60 anos, manteve-se significativamente elevado o risco de haver placa de aterosclerose, na presença de HVE. Como o OR (IC_{95%}) não foi influenciado pela idade dos pacientes, de modo a comprometer sua significância estatística, é possível afirmar que HVE poderia ser considerada como um marcador independente de placa de aterosclerose em aorta.

A implicação clínica mais relevante do presente estudo é a sugestão de que, na presença de HVE, os pacientes deveriam ser submetidos a exame para detecção de placa de aterosclerose em aorta torácica. O exame mais difundido para esse fim é o ecocardiograma transesofágico (ETE). Pelas dificuldades técnicas e pelas peculiaridades que envolvem o

método, o ETE não é realizado habitualmente, visando à prevenção de eventos embólicos. Na maioria das vezes, os pacientes são submetidos ao ETE para pesquisa de fonte emboligênica, quando já foram acometidos por um AVC, por vezes, com seqüelas irreversíveis. Nem mesmo os pacientes acometidos por AVC são, em sua maioria, submetidos ao ETE para pesquisa de fonte emboligênica, permanecendo em risco de novos episódios embólicos.

Click et al⁽⁴⁾ propuseram um algoritmo para indicação do ETE na pesquisa de fonte emboligênica, após realização do ecocardiograma transtorácico, e, para esses autores, o único fator presumível de placa de aterosclerose na aorta, indicando, portanto, a necessidade de realização do ETE, seria a presença de doença aterosclerótica na circulação periférica e/ou coronariana. Como placa de aterosclerose de aorta nem sempre está associada a manifestações clínicas de doença aterosclerótica localizada em outras regiões (coronárias e circulação periférica), é possível que muitos pacientes nestas condições estejam sendo excluídos da possibilidade diagnóstica, fato este que não deve ser subestimado.

5.1.CONCLUSÕES

- 1- A incidência de placa de aterosclerose em aorta torácica é freqüente em pacientes com AVC e AIT.

- 2- Há associação significativa entre hipertrofia miocárdica e níveis elevados de PCRas, e presença de placa de aterosclerose em aorta torácica.

6-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (*)

1. Wolf PA. Na overview of the epidemiology of stroke. Stroke 1990; 21 (suppl): II4-6.
2. Cianciulli TF, Prezioso HA. Ateromatosis aórtica y embolismo cerebral. Rev Bras de EcocardiogR 1998; 28:16-24.
3. CETF: Cardiogenic brain embolism. Arch Neurol 1986; 43: 71-81.
4. Click LC, Espinosa RE, Khandheria BK. Source of embolism. In: Freeman, WK. Transesophageal echocardiography. Little Brown and Company; 1994: p.469-99.
5. Di Túlio MR. Echocardiography for stroke diagnosis. Rev Soc Cardiol Estado São Paulo 1999; 9:553-61.

(*) Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para originais submetidos a revistas biomédicas. J Pediatr 1997;73:213-24.

National Library of Medicine. List of journals indexed in Index Medicus. Washington, 2001. 248p.

6. Sacco RL, Ellemberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS stroke data bank. *Ann Neurol* 1989; 25:382-90.
7. Toyoda K, Yasaka M, Yamashita N, Imakita S, Yamaguchi T. Transesophageal echocardiography for detecting intracardiac thrombi in embolic stroke. *Angiology* 1993; 44:376-83.
8. Cujec B, Polasek P, Voll C, Shuaib A. Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients. *Stroke* 1991;26:727-33.
9. Tatani SB, Fukujima MM, Lima JAC, Ferreira LDC, Ghefter CGM, Prado GF, et al. Impacto clínico da Ecocardiografia transesofágica em pacientes com acidente vascular cerebral sem evidência clínica de fonte emboligênica cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 2001;76(6): 453-7.
10. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR. Superiority of transesophageal in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:66-72.

11. Kronzon, I Tunick PA. Atheromatous disease of the thoracic aorta: pathologic and clinical implications. *Ann Intern Med* 1997; 126:629-37.
12. Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:899-907.
13. Kessler C, Mitusch R, Guo Y, Rosengart A, Sheikhzadeh A. Embolism from the aortic arch in patients with cerebral ischemia. *Thromb Res* 1996; 84:145-55.
14. Mitusch R, Tepe C, Stierle U, Schwabe K, Potratz J, Kummer-Kloess D, et al. Determinants of arterial embolism with special reference to atheromatous changes of the thoracic aorta. *Z Kardiol* 1995; 84:198-204.
15. Nihoyannopoulos P, Athanasopoulos G, Oakley CM. Detection of atherosclerotic lesions in the aorta by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 1993; 71:1208-12.

16. Heinzlef O, Cohen A, Amarenco P. Atherosclerotic aortic plaques and risk of embolic stroke. *Rev Neurol* 2001; 157: 619-31.
17. Tunick PA, Kronzon I. Atheromas of the thoracic aorta: clinical and therapeutic update. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:545-54.
18. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, Henin D, Bousser MG, Hauw JJ. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992; 326:221-5.
19. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson, G, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994; 331:1474-9.
20. Toyoda K, Yasaka M, Nagata S, Yamaguchi T. Aortogenic embolic stroke: a transesophageal echocardiographic approach. *Stroke* 1992; 23:1056-61.
21. Karalis DG, Chandrasekaran K, Victor MF, Ross JJ, Mintz GS. Recognition and embolic potencial of intraortic atherosclerotic debris. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 73-8.

22. Jones EF, Kalman JM, Calafiore P, Tonkin AM, Donnan GA. Proximal aortic atheroma. An independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke* 1995; 26:218-24.
23. Montgomery DH, Vervesis JJ, McGorisk G, Frohwein S, Martin RP, Taylor WR. Natural history of severe atheromatous disease of the thoracic aorta: transesophageal echocardiographic study. *J Am Cardiol* 1996; 27:95-101.
24. Khatibzadeh M, Mitusch R, Stierle U, Gromoll B, Sheikhzadeh A. Aortic atherosclerotic plaques as a source of systemic embolismosclerotic lesions in the aorta by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 1993;71:1208-17.
25. Di Tulio MR, Sacco RL, Savoia MT, Sciacca RR, Homma S. Aortic atheroma morphology and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *Am Heart J* 2000; 139(2): 329-36.
26. Tunick PA, Perez BA, Kronzon I. Protruding atheromas in the thoracic aorta and systemic embolization. *Ann Intern Med* 1991; 115:423-7.

27. Vaduganathan P, Ewton A, Nagueh SF, Welbaeher DG, Safi HJ, Zoghbi WA. Pathologic correlates of aortic plaques, thrombi and mobile “aortic debris” imaged in vivo with transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1977; 30:357-63.
28. Isselbacher, EM, Eagle, KA, Desanctis, RW. Diseases of the aorta. In: Braunwald E. editor. *Heart disease*. 5th.ed. Phyladelphia: WB.Sauders; 1997: p.1546-81.
29. Barone P, Shindler D, Kostis J. Atherosclerosis of aorta. *Echocardiogr J* 1995; 7:224-8.
30. Tunick PA, Rosenzweig BP, Katz ES, Freedberg RS, Perez JL, Kronzon I. High risk for vascular events in patients with protruding aortic atheromas: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1085-90.
31. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E, editor. *Heart disease*. 5th.ed. Phyladelphia: WB.Sauders; 1997: p.1105-25.

32. Ikeoka D, Caramelli B. O papel da infecção na instabilização da placa de ateroma. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo* 2000; 10:744-50.
33. Françosa LA, Coates V. Evidências anatomopatológicas do início da aterosclerose na infância e adolescência. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78: 131-6.
34. Serrano Jr CV, Ganem F, Nicolau JC. Marcadores inflamatórios e eventos coronarianos. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo* 2000; 10:751-60.
35. Ridker PM. Clinical application of C-reactiv protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-9.
36. Metzger R, Bohle RM, Chumachenko P, Danilov SM, Franke FE. CD143 in the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2000; 150: 21-31.

37. Scholkens BA, Landgraf W. ACE inhibition and atherosclerosis. *Can J Physiol Pharmacol* 2002; 80:354-9.
38. Kim JA, Berliner JA, Nadler JL. Angiotensin II increases monocyte binding to endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 226:862-8.
39. Sleight P. The hope study (Heart outcomes prevention evaluation). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1: 18-20.
40. Wilfert K, Guski H, Persson PB, Stauss HM. Cardiovascular responses to angiotensin II in atherosclerosis. *Acta Physiol Scand* 2002; 176: 95-100.
41. Miyazaki M, Takai S. Involvement of angiotensin II in development of atherosclerosis. *Nippon Rinsho* 2002 ; 60:1904-10.
42. Hope S, Brecher P, Chobanian AV. Comparison of the effects of AT1 receptor blockade and angiotensin converting enzyme inhibition on atherosclerosis. *Am J Hypertens* 1999; 12:28-34.

43. Schiffrin EL. Beyond blood pressure: the endothelium and atherosclerosis progression. *Am J Hypertens* 2002; 15: 115S-22S.
44. Lonn E. Dose response of ACE inhibitors: implications of the SECURE trial. *Curr Control Trials Cardiovasc* 2001; 2: 155-9.
45. Frohlich ED, Dustan HP, Marcus M. The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 998-1008.
46. Martinez Filho EE, Balestrini CS. Hipertrofia ventricular esquerda e hipertensão. *Hipertensão* 2002; 5: 92-102.
47. Schunbert H, Hense H, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1634-8.
48. Lechin M, Quimones MA, Omran A, Hill R, Yu Q, Rakowski H, et al. Angiotensin-I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92: 1808-12.

49. Izar COM, Ihara SSM, Relvas WGM. Preditores genéticos da aterosclerose coronariana. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo* 2000; 10:761-8.
50. Weber KT, Sun Y, Guarda E. Structural remodeling in hypertensive Heart disease and the role of hormones. *Hypertension* 1994; 6:869-77.
51. Sahn DJ, DeMaria A, Kissio J, Weiman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-9.
52. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction of echocardiography: from the investigators of Consensus of Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9:736-60.
53. Maurer G, Share E, Mufreer G. *Transesophageal echocardiography*. 4th .ed. New York: McGraw-Hill; 1994.

54. Pombo JF, Troy BL, Russel RO. Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography. *Circulation* 1971 ; 43:480-9.
55. Grant C, Greene DG, Bunnell IL. Left ventricular enlargement and hypertrophy. A clinical and angiographic study. *Am J Med* 1965; 39:895-907.
56. Siogren AL. Left ventricular wall thickness in patients with circulatory overload of the left ventricle. Ultrasonic, physical, electrocardiographic and radiologic correlations . *Ann Clin Res* 1972; 4 : 310-9.
57. Bennett DH, Evans DW. Correlation of left ventricular mass determined by echocardiography with vectorcardiographic and electrocardiographic voltage measurements. *Br Heart J* 1974 ; 36:981-93.
58. Fergusson JJ, Julius S, Randal OS. Stroke volume-pulse pressure relationships in borderline hypertension: a possible indicator of decreased arterial compliance. *J Hypertens* 1984 ;2 (suppl) : S397-9.

59. Sugishita Y, Lida K, Yukisada K. Cardiac determinants of regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension with antihypertensive treatment. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:665-74.
60. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive and coronary heart disease in MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996 ; 144 : 537-47.
61. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Eng J Med* 1997 ; 336 : 973-9.
62. Norman GR. Streiner DL. *Biostatistics : the bare essentials*. St.Louis: Mosby Book; 1994.
63. Goodman LA. Simultaneous confidence intervals for contrast among multinomial populations. *Ann of Math Stat* 1964;35 (2) : 716-25.
64. Goodman LA. On simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. *Tedinometrics* 1995 ;7(2): 247-54.

65. Roquer J, Campelo AR, Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke* 2003;34(7): 1582-5.
66. Glader E, Stegmayr B, Norrving B, Terent A, Hulter-Asberg K, Wester P, et al. Sex differences in management and outcome after stroke: a Swedish national perspective. *Stroke* 2003; 34(8): 1970-5.
67. Holroyd-Leduc J, Kapral MK, Austin PC, Tu JV. Sex differences and similarities in management and outcome of stroke patients. *Stroke* 2000; 31(8):1833-7.
68. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Basile AM, Wolfe CDA, et al. Sex differences in the presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke* 2003; 34(5):1114-9.
69. Kannel WB, Wolf PA, Verter J. Return to work after stroke: development of predictive model. *Arch Phys Med Rehab* 1990;71:285-90.

70. Collins P, Shay J, Jiang C, Moss J. Nitric oxide accounts for dose-dependent estrogen-mediated coronary relaxation after acute estrogen withdrawal. *Circulation* 1994;90:1964-8.
71. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. Atherosclerosis: Risk factors and the vascular endothelium. *Am Heart J* 1996;131: 379-84.
72. Egashira K, Inou T, Irooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, et al. Effects of age on endothelium-dependent vasodilation of resistance coronary artery by acetylcholine in humans. *Circulation* 1993; 88:77-81.
73. Celermager DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:471-6.
74. Sacco RL, Benjamin CEJ, Broderick JP, Dyken M, Easton D, Feinberg WM, et al. Risk factors. *Stroke* 1997;28:1507-17.

75. Lessa I, Hipertensão arterial e acidentes vasculares encefálicos em Salvador, Bahia. *Rev Assoc Med Bras* 1985;31:232-35.
76. Panza JA, Casino PR, Badar DM, Quyyume AA. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation* 1993 ;87: 1475-81.
77. Gillum RF. Risk factors for stroke in blacks: a critical review. *Am J Epidemiol* 1999;150 (12):1266-74.
78. Kittner SJ, White LR, Lozonczy KG, Wolf PA, Hebel JR. Black-white differences in stroke incidence in a national sample. The contribution of hypertension and diabetes mellitus. *JAMA* 1999; 264(10): 1267-70.
79. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, Gattobigio R, Borgioni C, Pearson T, et al. Left ventricular as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001;104(17): 2039-44.

80. Selvetella G, Notte A, Maffei A, Calistri V, Scamardella V, Trimarco B, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with asymptomatic cerebral damage in hypertensive patients. *Stroke* 2003;34(7):1766-70.
81. Di Tullio MR, Zwas DR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left ventricular mass and geometry and risk of ischemic stroke. *Stroke* 2003;34(10):2380-4.
82. Reichek B, Wilson J, Sutton MIJ, Plappert TA, Goldberg S, Hirschfeld IW. Non-invasive determination of left ventricular end-systolic stress: validation of the method and initial application. *Circulation* 1982 ; 65:99-108.
83. Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Franco M, Cicogna AC. Myocardial fibrosis rather than hypertrophy induces diastolic dysfunction in renovascular hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75:1328-34.

84. Janicki JS, Matsubara BB. Myocardial collagen and left ventricular diastolic dysfunction. In: Gaasch W, LeWinter M, editors. Left ventricular diastolic dysfunction and heart failure. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994. p. 125-40.
85. Clarkson PBM, Wheeldon NM, MacLeod C, Tennent M, MacDonald TM. Effects of angiotensin II and aldosterone on diastolic function in vivo normal man. *Clin Sci* 1994; 87:397-401.
86. Van der Meer IM, Maat MPM, Hak AE, Kiliaan AJ, Del Sol AI, Van der Kuip D, et al. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: The Rotterdam study. *Stroke* 2002;33(12):2750-5.
87. Arenillas JF, Alvarez-Sabim J, Molina CA, Chacón P, Montaner J, Rovira A, et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke* 2003 ;34(10):2463-8.

88. Giovanni S, Roman MJ, Daniels SR, Mureddu G, Kimball TR, Grecco R, et al. Age-related changes in total arterial complacence from birth to maturity in a normotensive population. *Hypertension* 1997;29:1213-7.

ANEXOS

